



# ERNAHRUNGS- UND STOFFWECHSELKRANKHEITEN UND IHRE BEHANDLUNG

VON 4

ERICH GRAFE

PROFESSOR DR. MED. DR. H.C.  
EHEN. DIREKTOR DER MEDIZINISCHEN UND NERVENKLINIK  
DER UNIVERSITÄT WÜRZBURG

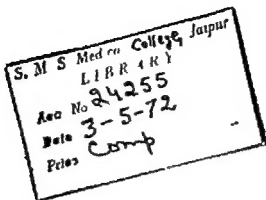
ZWEITE WESENTLICH ERGÄNZTE  
UND ERWEITERTE AUFLAGE

MIT 85 ABBILDUNGEN  
DAVON 9 FARBIG



SPRINGER VERLAG  
BERLIN GÖTTINGEN HEIDELBERG  
1958





Alle Rechte  
insbesondere das der Übersetzung in fremde Sprachen vorbehalten  
Ohne ausdrückliche Genehmigung des Verlages  
ist es auch nicht ge-tattet dieses Buch oder Teile daraus  
auf photomechanischem Wege (Photokopie, Mikrokopie) zu vervielfältigen  
Copyright 1931 by Julius Springer in Berlin  
© by Springer Verlag OHG Berlin Göttingen Heidelberg 19 3  
Printed in Germany

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in die em Werk berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten waren und daher von jedermann benutzt werden dürfen

DRUCK WIESBADENER GRAPHISCHE BETRIEBE GMBH

## Vorwort zur zweiten Auflage

Die erste Auflage dieses Buches erschien 1931 im Rahmen der von der Schriftleitung der *Klinischen Wochenschrift* herausgegebenen *Fachbücher für Ärzte* unter dem Titel *Die Krankheiten des Stoffwechsels und ihre Behandlung*. 1932 erfolgte in den USA eine englische, 1933 in Spanien eine spanische Ausgabe. Seit der ersten Auflage sind 26 Jahre vergangen. In diesem Zeitraum ist auf dem Gebiete des Stoffwechsels und der Stoffwechselerkrankungen mit einer kaum noch zu überbietenden Intensität und einem ungeheuren Erfolge, besonders in den USA, gearbeitet worden. Um diesen Fortschritten Rechnung zu tragen, mußte die erste Auflage vollständig umgearbeitet und wesentlich erweitert werden, so daß der Umfang auf über das Doppelte zunahm. Die Literatur auf diesem zentralen Gebiete der Lebensforschung ist im letzten Vierteljahrhundert so gewaltig angewachsen, daß niemand mehr sie überblicken kann, und jedes Jahr kommen viele Tausende von neuen Arbeiten dazu. Ich habe mich bemüht, wenigstens die wichtigsten Arbeiten ausfindig zu machen — ein sehr schwieriges Unternehmen für einen einzelnen Autor. Am Ende jeden Abschnitts finden sich die wichtigsten Arbeiten angeführt, die meinem neuen Werke zugrunde gelegt sind. Sie konnten im allgemeinen nur bis Herbst 1956 berücksichtigt werden.

Die Einteilung der neuen Auflage ist gegenüber der alten im wesentlichen die gleiche geblieben, doch sind viele neue Kapitel eingefügt und die alten wesentlich erweitert worden. Ich hoffe, daß dieses Buch auch in seiner neuen Form seinen Weg machen wird.

Partenkirchen, November 1957

E. GRAFE

# Inhaltsverzeichnis

## Grundzüge der Physiologie der Ernährung und des Stoffwechsels und Ernährungsregime

	Seite
I Historische Einleitung	1
Literatur	6
II Die Nahrungsmittel als Kraftspender	7
1 Der Gesamtstoffwechsel und seine Berechnung	8
2 Der Grundumsatz (Basalstoffwechsel) und seine Bestimmung	12
3 Die physiologischen Beeinflussungen des Gesamtstoffwechsels	20
a) Klimatische Einflüsse	21
b) Der Einfluß der Nahrungszufuhr	22
c) Der Einfluß der Muskeltätigkeit	25
4 Der Calorienbedarf des gesunden Menschen	27
Literatur	28
III Die chemischen und physikalisch-chemischen Sonderaufgaben der einzelnen Nahrungsbestandteile	30
1 Die Sonderaufgaben des Eiweißes und der Eiweißumsatz	31
2 Die Sonderaufgaben der Kohlenhydrate und der Kohlenhydrathaushalt	41
3 Die Sonderaufgaben der Fettstoffe	43
Literatur	51
4 Die Aufgaben der anorganischen Nährstoffe	54
Literatur	67
5 Der Wasserhaushalt	69
Literatur	79
6 Die Vitamine	80
a) Allgemeine Vorbemerkungen	80
b) Vitamin A (Xerophthalmol)	86
c) Die B-Vitamine	89
α) Vitamin B <sub>1</sub> (Antineuritisches Vitamin Aneurin Thiamin)	89
β) Vitamin B <sub>2</sub> Gruppe	91
γ) Lactoflavin (Riboflavin)	93
δ) Pellagraschutzstoff (Nicotinsäure Niacin)	95
ε) B <sub>6</sub> (Adermin Pyridoxin)	97
ζ) Pantothenensäure (Hühnerpellagraschutzstoff ergraunungsverhütendes Vitamin)	99
η) Biotin Vitamin H (Hautfaktor eiweißentgiftendes Vitamin)	101
θ) Die Folsäurereihe	102
ι) Inosit (Phytin Antialopeziestoff)	107
κ) Vitamin B <sub>12</sub>	109
d) Cholin	110
e) Das Vitamin C	111
f) Vitamin D (Antirachitische Vitamine)	114
Vitamin D <sub>2</sub> S. 116	
g) Vitamin E (Antisterilitätsvitamin Tokopherol)	119
h) Vitamin K (antihämorrhagisches Vitamin Koagulationsvitamin)	123
i) Vitamin P (Permeabilitätsvitamin Citrin)	127
k) Fragliche Vitamine	139
l) Zusammenfassung der Beziehungen der Vitamine untereinander zu den Hormonen und Enzymen sowie zu den Nährstoffen	129
Literatur	135
IV Ernährungsregime	140
1 Normaler Nahrungsbedarf und Kostmaße	142

	Seite
9 Die Hauptnahrungsmittel ihre Zusammensetzung Zubereitung Verdaulichkeit und Bekömmlichkeit	154
a) Die animalischen Nahrungsmittel	156
b) Die pflanzlichen Nahrungsmittel	159
c) Die Genußmittel	164
Literatur	167
3 Besondere Ernährungsregime (Vegetarianismus und Rohkost)	168
Literatur	174
4 Grundzüge und allgemeine Aufgaben der Krankenernährung (Allgemeine Diätetik)	175
Literatur	177
<b>B Wesen und Behandlung der Mangelernährungszustände und Mangelkrankheiten</b>	178
I Der Hunger	178
1 Der Stoffwechsel im Hunger	179
2 Fastenkuren	181
Anhang Durstkuren	193
Literatur	196
II Die chronische Unterernährung (Trockene Dystrophie)	197
1 Zwangsweise Unterernährung bei Gesunden	199
2 Unterernährung bei Kranken	202
3 Der Stoffwechsel bei der chronischen Unterernährung	203
4 Anderweitige Auswirkungen der chronischen Unterernährung	210
5 Das klinische Bild der sog. trockenen Unterernährung	211
III Die Hungerodemkrankheit	221
1 Symptomatologie	222
2 Der weitere Verlauf der Krankheit und die Prognose	227
3 Pathologisch-anatomische Befunde	228
4 Die Pathogenese der Ödemkrankheit	229
IV Nachkrankheiten und Dauerschaden der Hungerdystrophie	231
Anhang Mehlnahrungschäden	232
V Behandlung der Unterernährungsschäden Theorie und Praxis der Überernährung	236
Literatur	245
VI Die A- und Hypovitaminosen	248
1 Die A- und Hypovitaminose (Keratomalacie und Xerophthalmie)	249
2 Die B <sub>1</sub> -A- und Hypovitaminose (Beri-Beri)	254
3 Die B <sub>2</sub> -A- und Hypovitaminose (Ariboflavinose oder A-Lactoflavinose)	260
4 Die Pellagra	263
5 Andere A- und Hypovitaminosen des B-Komplexes beim Menschen	269
6 Die C-A- und Hypovitaminose (Skorbut und MÜLLER-BARLOWsche Krankheit)	271
Der infantile Skorbut S. 280	
7 Die D-A- und Hypovitaminosen (Rachitis und Osteomalacie)	292
8 Die K-A- und Hypovitaminose	295
9 Die Frage weiterer A- oder Hypovitaminosen beim Menschen	299
Literatur	299
VII Die künstliche Ernährung	303
Literatur	308
<b>C. Die Stoffwechselkrankheiten und ihre Behandlung</b>	309
I Die Pathologie und Klinik des Gesamtstoffwechsels	310
Literatur	310
1 Fieber Fieberstoffwechsel und Fieberdiät	310
a) Wesen und Bedeutung des Fiebers	310

	Seite
b) Das Verhalten des Stoffwechsels bei Fieber und Infektion	317
c) Theorie und Praxis einer rationalen Ernährung Fiebernder	320
Literatur	326
2 Pathologie und Klinik anderweitiger Anomalien des Gesamtstoffwechsels	328
a) Erkrankungen der Inkretdrüsen	329
α) Schilddrüsenerkrankungen	329
β) Hypophysenerkrankungen	333
γ) Nebennierenerkrankungen	334
b) Anomalien des Gesamtstoffwechsels bei afebrilen Blut- und Drüsenkrankheiten	335
c) Anomalien des Gesamtstoffwechsels bei nicht infektiösen Lungen- und Kreislaufkrankheiten	337
d) Anomalien des Gesamtstoffwechsels bei Nierenkrankheiten	339
e) Anomalien des Gesamtstoffwechsels bei hepatolienalen Erkrankungen	340
f) Anomalien des Gesamtstoffwechsels bei malignen Tumoren	341
g) Anomalien des Gesamtstoffwechsels bei psychischen Vorgängen	342
Literatur	344
II Die Erkrankungen des Fettstoffwechsels	347
1 Einleitendes	348
a) Anatomie und Physiologie des Fettgewebes	348
b) Der normale Fettstoffwechsel	350
c) Die Regulation des Fettstoffwechsels	358
α) Der Einfluß der Vitamine	358
β) Die Wirkung des Inkretsystems	359
γ) Die Regulation durch das Zentralnervensystem	363
Fettstoffwechselzentrum S 365	
d) Die Konstanz des Körpergewichtes und seine Aufrechterhaltung beim normalen Menschen	368
Literatur	370
2 Die Fettsucht	373
a) Vorkommen und Erbllichkeit	375
b) Stoffwechsel und Pathogenese	378
α) Das Bilanzproblem	379
β) Das Regulationsproblem	386
γ) Intermediärstoffwechsel und Pathophysiologie des Fettgewebes	390
δ) Allgemeines über das Lokalisationsproblem	401
ε) Der Wasserhaushalt	402
ζ) Zusammenfassung hinsichtlich Stoffwechsel und Pathogenese der Fettsucht	405
c) Die Einteilung der Fettsucht	405
d) Klinische Symptomatologie	408
α) Gesamthabitus und Besonderheiten der einzelnen Formen	409
αα) Isolierte Fettanhaftungen (Lipomatose)	409
ββ) Die generalisierte Fettsucht (Adipositas)	411
1 Die vorwiegend exogene Form (Überernährungs- oder Mastfettsucht)	412
2 Die vorwiegend endogene Fettsucht	412
β) Das Verhalten der einzelnen Organsysteme	409
e) Die Prognose	435
f) Die Behandlung der Fettsucht	436
α) Prophylaxe und allgemeine Gesichtspunkte	436
β) Die diätetische Therapie	438
γ) Die Bewegungstherapie	446
δ) Die Behandlung mit Trink- und Badekuren	449
ε) Die medikamentöse Behandlung	450
αα) Die Behandlung mit hormonalen Präparaten	450
ββ) Anderweitige medikamentöse Therapie	454
γγ) Benzedrin (Amphetamin)	457
δδ) Die Proteinkörpertherapie	458
εε) Psychotherapie	459
ζ) Die Leistungsfähigkeit der internen Therapie	459
η) Die chirurgische Behandlung	463
Literatur	463

	Seite
3 Die Magersucht	471
a) Einleitung und Einteilung	471
b) Klinische Erscheinungsformen	473
α) Magersucht infolge primärer nicht endokriner Anorexie	473
β) Die endokrine Magersucht	476
αα) Thyreogene Magersucht	476
ββ) Epirenale Magersucht	476
γγ) Insuläre Magersucht	477
δδ) Hypophysäre Magersucht	477
γ) Cerebrale Magersucht	483
δ) Neurale Magersucht	485
ε) Konstitutionelle Magersucht unklarer Genese	485
ζ) Formen circumscripiter Magersucht	486
αα) Lipodystrophia progressiva	486
ββ) Lipatrophia circumscripta (Dermatochalasis)	488
c) Prognose	489
d) Therapie	489
α) Allgemeine Therapie	490
β) Spezielle (etiologische) Therapie	490
Literatur	490
4 Die Lipoidosen (Lipidosen)	494
a) Chemie und Stoffwechsel der Lipide	494
b) Einteilung der Lipoidosen	502
c) Klinische Symptomatologie und Verlaufsarten	503
α) Die Cholesterinosen (Xanthomatosen)	503
αα) Normocholesterämische Xanthomatosen	503
Die HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN'sche Erkrankung (Eosinophile xanthomatöse (ranulome) THANNHAUSER) S 503	
Die cerebrale Form generalisierter Xanthomatose S 503	
Xanthomatosen in entzündlichen Geweben und echten Tumoren S 509	
ββ) Hyperlipämische Xanthomatosen	510
γγ) Hypercholesterinämische Xanthomatosen	511
Anhang Die Stellung der Psoriasis	513
β) Phosphatidlipidosen	514
αα) Die NIEMANN-PICK'sche Krankheit	514
ββ) Die Amaurotische Idiotie (TAY-SACHS'sche Erkrankung)	515
γγ) Die FEAUNDLER-HURLER'sche Krankheit	516
γ) Die Cerobrosidlipidose (M. GAUCHER)	516
d) Pathologische Anatomie und Pathogenese der wichtigsten Lipoidosen	520
Literatur	532
III Die Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels (Diabetes mellitus Hyperinsulinismus Glykogen-speicherkrankheit)	532
1 Grundzüge der allgemeinen Physiologie und Pathologie des Kohlenhydratstoffwechsels	532
a) Physiologie und physiologische Chemie	532
α) Die Chemie der wichtigsten Kohlenhydrate	535
α ) Monosaccharide	536
ββ) Oligosaccharide	537
γγ) Polysaccharide	539
β) Die Verdauung der Kohlenhydrate	539
γ) Der Blutzucker und seine Regulation	539
δ) Die Glucosurie	541
ε) Der intermediäre Kohlenhydratstoffwechsel und seine Beziehung zu Fett und Eiweißstoffwechsel	541
ζ) Die Beziehung des Kohlenhydratstoffwechsels zum Fett und Eiweißstoffwechsel	543
η) Die Acidose	553
θ) Die hormonale Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels	555
αα) Die Glucose	556
ββ) Das Insulin	556
γγ) Das Glucagon (H G Faktor [hyperglycemic glucogenolytic factor])	559
δδ) Adrenalin	560

	Seite
εε) Hypophysenvorderlappenhormone	560
ζζ) Die Glykosteroid der Nebennierenrinde (Cortison Cort; osteron Deby drocorticosteron Oxy corticosteron Decortin Prednison Prednisolon)	561
ηη) Desoxycorticosteron	562
θθ) Die Schilddrüsenhormone	563
ιι) Keimdrüsenhormone	563
ι) Die zentralnervöse Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels	563
κ) Kohlenhydratstoffwechsel und Vitamine	564
λ) Kohlenhydratstoffwechsel und Wasserhaushalt	565
μ) Kohlenhydratstoffwechsel und Mineralhaushalt	566
b) Über Wesen und Pathogenese des menschlichen Diabetes mellitus	568
Literatur	571
2 Experimentelle Formen des Diabetes mellitus	574
a) Der Pankreasdiabetes	575
b) Der Phlorrhizindiabetes	576
c) Der Alloxandiabetes	576
d) Der kontrinsular hormonale Diabetes	577
e) DH Mangel diabetes	578
f) Experimenteller Diabetes durch verschiedene toxische Substanzen	579
g) Der zentralnervöse Diabetes	579
Literatur	579
3 Spontane nichtdiabetische Glykosurien und Hyperglykämien beim Menschen	580
Literatur	583
4 Ausscheidung harnfremder Kohlenhydrate im Urin	583
a) Die Lactosurie	583
b) Galaktosurie	584
c) Fructosurie (Lävulosurie)	584
d) Die Sucrosurie	585
e) Pentosurie	585
f) Heptosurie	587
Literatur	587
5 Der Diabetes mellitus	587
Einleitung S 587	
Historisches S 588	
a) Vorkommen (Mortalität und Morbidität)	589
b) Ätiologie	592
Literatur	601
c) Spezielle pathologische Physiologie des Stoffwechsels beim Diabetes mellitus des Menschen	605
α) Der Gesamtstoffwechsel	605
β) Der Eiweißumsatz	607
γ) Das Verhalten des Kohlenhydratstoffwechsels beim Diabetiker	607
δ) Die Hyperglykämie	609
ε) Die Glucosurie	613
αα) Grade und Schwankungen der Glykämie im allgemeinen	614
ββ) Faktoren welche die Glykosurie beeinflussen	615
ζ) Der Fettstoffwechsel und die Acidose	620
αα) Lipämie und Liponämie	621
ββ) Die Acidose und die Pathophysiologie des Coma diabeticum	621
1 Physiologische und diabetische Acidose und die sie bestimmenden Faktoren S 622	
2 Die Pathophysiologie des Coma diabeticum S 625	
Literatur Nachtrag S 1037-1039	
η) Der anorganische Stoffwechsel	627
αα) Der Wasserhaushalt	627
Literatur	629
ββ) Der Mineralhaushalt	629
Literatur	631
θ) Die Rolle der Vitamine	632
Literatur	634
d) Die pathologische Anatomie	635
Literatur	638
e) Die Diagnose der Zuckerkrankheit und die renale Glykosurie (Diabetes renalis)	639

	Seite
Der Diabetes im allgemeinen S 644	
Literatur	645
f) Einteilung und Formen	646
Literatur	648
g) Klinische Symptomatologie des Diabetes mellitus	649
α) Unkomplizierte Verlaufarten	649
Literatur	65
β) Das Coma diabeticum	655
Literatur	658
h) Komplikationen und Begleitkrankheiten	659
α) Infektionskrankheiten	669
Literatur	66
β) Hautkrankheiten	669
Literatur	671
γ) Krankheiten der Atmungsorgane	672
Literatur	673
δ) Krankheiten der Verdauungsorgane	673
Literatur	675
ε) Leber und Gallenwegserkrankungen	676
Literatur	680
ζ) Andere Pankreas-erkrankungen	681
Literatur	684
η) Andere Stoffwechsel- und innersekretorische Erkrankungen	684
Literatur	691
θ) Erkrankungen der Zirkulationsorgane	693
Antwort auf die wichtigste Hauptfrage S 699	
Behandlung der Hornhautverdickungen S 699	
Arzneimittel bei Hautverletzungen S 699	
Literatur	701
ι) Krankheiten der Niere und der Harnwege	703
Literatur	706
κ) Erkrankungen des Arterien-systems und der Sinnesorgane	707
Literatur	715
λ) Komplikationen mit chirurgischen Erkrankungen einschließlich der malignen Tumoren	717
Literatur	719
μ) Diabetes und Schwangerschaft	720
Literatur	724
ν) Kombinationen und Komplikationen mit sonstigen Krankheiten	725
Literatur	727
i) Die Therapie des Diabetes mellitus	727
α) Allgemeine Gesichtspunkte	728
Literatur	729
β) Die diätetische Therapie des Diabetes mellitus	730
αα) Allgemeine Richtlinien	730
ββ) Die Durchführung der diätetischen Behandlung im einzelnen bei leichten Fällen (ohne Insulin)	741
γγ) Besondere Diätregime	746
1 Strenge Kost Hungertagekur und Unterernährungskuren S 748	
2 Besonders fettreiche Nahrungsregime (Petersburger Newsonow und Masch Verfahren) S 749	
3 Besondere Kohlenhydratkuren S 750	
4 Die Haferkur (v. Voonow) und verwandte Kuren S 750	
5 Kohlenhydratkuren als Dauerkost S 752	
6 Die Mehlfuchtelkur von W. Falta S 752	
7 Das Regime von Porosa und Aylmer-Skinner S 753	
8 Die so genannte freie oder liberale (John) Kost bei Erwachsenen S 755	
δδ) Die Verwendung anderer Zuckerarten als Glucose (Fructose Galaktose Pentose)	757
εε) Die Darreichung besonderer Kohlenhydrate und Kohlenhydratkomplexen (Anhydrozucker Monon Oxanthin)	758



# Inhaltsverzeichnis

	Seite
Sußstoffe S 760	
ζζ) Zusammenfassendes über die diätetische Behandlung	760
Literatur	761
γ) Die Insulinbehandlung	761
αα) Herstellung Chemie, Präparate und Applikation des Insulins	761
ββ) Indikationen und Durchführung der Behandlung im einzelnen	769
γγ) Die praktische Durchführung	770
1 Die Insulinbehandlung beim Coma diabeticum S 770	
2 Die Insulinbehandlung schwerer Fälle (abgesehen vom Coma) S 776	
3 Die Insulinbehandlung bei diabetischen Komplikationen und Begleitkrankheiten S 783	
δδ) Die Erfolge der Insulintherapie	785
εε) Die Nachteile Nebenwirkungen und Gefahren der Insulinbehandlung und ihre Bekämpfung Die Hypoglykämie	787
ζζ) Die Insulinresistenz	800
ηη) Insulinsucht und Insulinsehl (mord)	809
Literatur	810
δ) Anderweitige Therapie	814
αα) Die Behandlung mit Cuanidinpräparaten	815
ββ) Die Verwendung von Glykokollinen	816
γγ) Orale Insulinersatztherapie mit Sulfanylderivaten	817
δδ) Sonstige medikamentöse Therapie Hormontherapie	818
εε) Die Arbeitstherapie	823
ζζ) Die balneologische klimatologische Behandlung	824
ηη) Versuche einer chirurgischen und röntgenologischen Behandlung des Diabetes	825
θθ) Psychotherapie	827
Literatur	828
υ) Diabetikerfürsorge und soziale Probleme des Diabetes (Aufgaben und Erfahrungen)	830
Literatur	834
λ) Prognose des Diabetes mellitus	835
Literatur	843
6 Die Spontanhyperglykämien und der Hyperinsulinismus	843
a) Physiologische Hypoglykämien	844
b) Endogen bedingte sekundäre Hypoglykämien	845
α) Hypoglykämie durch Unterernährung	845
β) Endogene Hypoglykämien bei Leber Magendarm und Pankreaserkrankungen	845
γ) Hypoglykämien durch innersekretorische Störungen	846
δ) Endogene Hypoglykämien bei Nervenleiden	847
c) Exogen bedingte Hypoglykämien	848
d) Die primäre Hyperinsulinismus (Zuckermangelkrankheit)	848
a) Die perniziöse organische Form des Hyperinsulinismus (Insulinom)	848
αα) Pathologische Anatomie	850
ββ) Diagnose und Differentialdiagnose	851
β) Die funktionelle Form des primären Hyperinsulinismus	852
γ) Die Therapie der Spontanhyperglykämien	853
αα) Die interne Therapie	853
ββ) Chirurgische Therapie	854
Literatur	855
7 Die Glykogenspeicherkrankheit (Glykogenose oder GILBERTS Krankheit)	857
a) Vorkommen und Erbliehkeitsverhältnisse	857
b) Pathologische Anatomie	858
c) Chemische und pathologische Physiologie und Pathogenese	860
d) Die Klinik der Glykogenspeicherkrankheit	863
α) Symptomatologie	864
β) Stoffwechselbefunde	865
Literatur	866
IV Die qualitativen Störungen des Eiweißstoffwechsels und ihre Behandlung	868
1 Die Gicht	868
a) Allgemeine Vorbemerkungen	868
b) Chemie und Physiologie der Nucleoproteide und ihrer Spaltungsprodukte	869
α) Chemie der Nucleoproteide	869

# Inhaltsverzeichnis

VI

β) Chemie und physikalische Chemie der Harnsäure	Seite
γ) Synthese und Abbau der Purine und der Pyrimidine	875
δ) Physiologie und Stoffwechsel der Nucleoproteide	877
c) Die Klinik der Gicht	879
α) Vorkommen und Ätiologie der Gicht	883
β) Die klinischen Erscheinungen der Gicht	883
αα) Der akute Gichtanfall (Reguläre Gicht von GARROD und MIKOWSKI)	887
ββ) Die chronische Gicht (Irreguläre Gicht im Sinne von GARROD und MIKOWSKI)	888
1 Die chronischen Veränderungen an Gelenken Knochen Knorpeln und ihrer Nachbarschaft S 891	890
2 Die extraartikuläre sogenannte viscerale Gicht S 894	
3 Die sogenannte atypische Gicht S 900	
γ) Die Beziehungen der Gicht zu anderen Krankheiten	903
δ) Die Differentialdiagnose der Gicht	904
ε) Die pathologische Anatomie und Histologie der Gicht	906
ζ) Die Stoffwechselpathologie und Pathogenese der Gicht	910
η) Die Prognose der Gicht	923
θ) Die Therapie der Gicht	923
αα) Die Behandlung des akuten Anfalls	923
ββ) Die Behandlung der chronischen Gicht und ihrer Folgezustände	923
1 Die diätetische Therapie S 928	923
2 Die medikamentöse Therapie S 933	923
3 Die Padiumtherapie S 933	923
4 Die Bäder und Brunnenbehandlung S 936	923
5 Die Bewegungstherapie S 937	923
6 Chirurgische Maßnahmen S 939	923
Literatur	
2 Störungen im Abbaustoffwechsel der Aminosäuren und ihre klinischen Erscheinungen	938
a) Die Alkaptonurie	944
α) Stoffwechselpathologie	944
β) Klinische Symptomatologie	944
γ) Diagnose	944
δ) Prognose	949
ε) Therapie	950
b) Andere sehr seltene Störungen im Abbaustoffwechsel der Aminosäuren (Tyrosinurie Phenylketonurie p-Hydroxyphenylketonurie p-Hydroxyphenyl-lacturie)	952
c) Störungen im Abbau aromatischer Aminosäuren und ihre klinischen Erscheinungen	953
Literatur	
d) Andere seltene Störungen im Abbaustoffwechsel der Aminosäuren	953
Literatur	
3 Die Cystinurie Diaminurie Aminoazidurie und Cystinspeicherkrankheit	956
a) Stoffwechselpathologie	956
b) Klinische Symptomatologie und Therapie	956
Literatur	
4 Die Porphyrinopathien	957
a) Chemie und Stoffwechsel der Porphyrine	960
α) Chemie des Hämoglobins und der Porphyrine	963
β) Der Porphyrinumsatz	964
b) Symptomatologie und Verlauf der Porphyrinopathien	963
α) Die pathologischen Porphyrinurien	963
β) Die Icterischen Porphyrinurien	963
αα) Die kongenitale erythrocytäre Porphyrinurie (GUTHRIE'sche Krankheit)	971
ββ) Akute intermittierende Icterische Porphyrinurie (GUTHRIE'sche Krankheit)	971
γ) Pathologisch-anatomische Befunde	973
δ) Diagnose und Differentialdiagnose	978
ε) Prognose	983
f) Die Therapie	983

	Literatur	Seite
V	Die Störungen des Wasser und Mineralhaushaltes	986
	Der Diabetes insipidus	988
	a) Definition und allgemeine Vorbemerkungen	989
	b) Ätiologie und klinische Symptomatologie	990
	c) Beziehungen zu anderen Inkretdrüsen und deren Erkrankungen	992
	d) Stoffwechselfathologie	994
	e) Vorstellungen über Sitz und Pathogenese der Erkrankung	996
	α) Pathologisch anatomische Befunde	996
	β) Experimentelle Untersuchungen bei Tieren	998
	γ) Beobachtungen an Kranken	1006
	f) Differentialdiagnose	1008
	g) Prognose	1009
	h) Therapie	1010
	Anhang Primäre Oligurie (Antidiabetes insipidus)	1013
	Literatur	1014
VI	Über Sediment und steinbildende Diathesen	1017
1	Die Diathesen	1017
	a) Oxalurie	1017
	Oxalose S 1022	
	b) Uraturie und Uricurie	1022
	c) Phosphaturie	1024
	d) Die Xanthinurie	1028
	Literatur	1028
2	Allgemeines über Harnsteine und Harnsteinbildung	1029
3	Die Calcinosis	1033
	Literatur	1036
	Nachtrag der Literatur zu S 627 (Diabetes)	1037
Anhang		1040
Sachverzeichnis		105 <sup>a</sup>

# A Grundzuge der Physiologie der Ernährung und des Stoffwechsels und Ernährungsregime

## I Historische Einleitung

Ernährungsfragen und -vorschriften sind uralte. Meist gelten sie religiösen und kultischen Zwecken. Gleichwohl finden sich Angaben auch über die medizinische Bedeutung der Ernährung und die Wichtigkeit einer geregelten Diät bei gewissen Krankheiten vereinzelt schon bei den Chinesen, Indern, Ägyptern, Babyloniern und Hebräern (HINTZE), aber erst bei den Griechen nahmen sie festere Gestalt an und wurden systematisch in die Therapie eingebaut. Ein Ganzes ist die Ernährung eine Vielheit sind die Nahrungsmittel. Erkannte schon Hippokrates (460 bis 364 v. Chr.) Für ihn stand eine richtige Diät im Zentrum der Hygiene und der Behandlung der meisten Erkrankungen, wobei der Begriff der Diät allerdings viel weiter gezogen wurde, als es heute der Fall ist. Ja, die ganze Heilkunst beruhte bei ihm auf der Unterscheidung der zuträglichen und schädlichen Nahrungsmittel und der Erfindung ihrer zweckmäßigen Zubereitung, wie er in zahlreichen Kapiteln seines Buches *Περί διαίτης* auseinandersetzt. In *cibo posita est medela* lehrte schon vor 2000 Jahren ARETIUS VON KAPPADOCIEN. Auch die großen Philosophen PLATO und ARISTOTELES befaßten sich mit Ernährungsvorschriften. So forderte PLATO von den Bürgern seines Idealstaates, sie sollten sich von Brot und Wein aus Gerste und Weizen und als Zukost von Salz, Oliven, Hasen, Zwiebeln und Gemüse nähren. ALEXANDER von AGRIENT schrieb ein Buch über die Nahrung Gesunder (vgl. BOMMER). Der Römer CELSUS, kein Arzt, sondern ein gebildeter Laie, brachte in seinem großen, in der 1. Hälfte des ersten nachchristlichen Jahrhunderts erschienenen Werke *de medicina libri octo*, einem Teil einer großen Enzyklopädie, bereits Angaben über den Nährwert der einzelnen Nahrungsmittel und ihren Einfluß auf verschiedene Körperfunktionen sowie eine spezielle Diätetik für einzelne Krankheiten (vgl. SUDHOFF). Der erste Stoffwechseltheoretiker und zwar im Sinne der Humoralphysiologie und -pathologie war GALEN (131—200 n. Chr.). Er unterschied entsprechend den Grundstoffen Wasser, Feuer, Luft und Erde aus denen nach weit verbreiteten Vorstellungen des klassischen Altertums die Natur aufgebaut ist, Blut, Schleim, gelbe und schwarze Galle als die entscheidenden Säfte des Körpers, deren richtige Mischung für Gesundheit und Krankheit (Dyskrasia) entscheidend wäre. Der geniale LEONARDO DA VINCI war der erste, der feststellte, daß es der gleiche Stoff in der Atmosphäre sein müsse, der sowohl für das Brennen einer Flamme, als auch für die Existenz lebender Wesen notwendig sei, und wurde damit zum Vorläufer von LAVOISIER. Das 1. Stoffwechselexperiment, vergleichende Wägungen von Körpergewicht, aufgenommener Nahrung und abgegebener Rückstände in Urin und Kot, stammt von SANCTORIUS (1561—1636) aus Padua. Da die Rechnung nicht aufging, mußten sich Aufzeichnungen dem Nachweis entziehen haben und so kam es zur Entdeckung der *perspiratio insensibilis*. Etwa zur gleichen

wichtigsten Ergebnisse des ersten klassischen Respirationsversuches von PETTES KOHN u. VOIR an einem hungernden Menschen seien kurz mitgeteilt

Körpergewicht		Körpergewicht	
zu Beginn des Versuches	71 090 kg	am Ende	70 160 kg
aufgenommene Trankwasser	1 048 kg	abgegebenes $\text{CO}_2$	0 733 kg
Summe	72 148 kg	ausgeschiedenes Wasser	0 879 kg
		Urinmenge	1 190 kg
		Summe	72 049 kg

Die Differenz zwischen beiden Schlusszahlen = 0 7799 kg wurde als die verbrauchte Sauerstoffmenge angesehen

Der Urin enthielt 11 37 g N und 5 91 C die Atmungsluft berechnet aus der Kohlenstoffmenge 201 70 g C so daß

$$\begin{aligned} \text{die Gesamt C Ausscheidung} &= 207 11 \text{ g} \\ &= 11 33 \text{ g betrug} \end{aligned}$$

Da 1 g ausgeschiedenen N 6 25 g Eiweiß entsprechen so betrug die Eiweißschmelzung der Versuchsperson 11 33 N  $\times$  6 25 = 70 91 g

Da im Muskelweiß gemäß Elementaranalyse nach LIEBIG auf 1 N 3 25 g entfallen stammen 11 33 N  $\times$  3 25 = 37 16 g C aus dem eingeatmeten Eiweiß. Der Restbetrag von 169 95 g (207 11 — 37 16 g) muß daher aus der Verbrennung von Kohlenhydraten und Fetten herrühren VOIR und PETTESKOPF machten die nicht zutreffende aber ihre Rechnung erst möglich machende Annahme daß nur Fett verbrannt wurde. Da Fett 76 52 g C enthält so errechnet sich eine verbrannte Fettmenge von 222 1 g

Weitere Untersuchungen galten der Frage der Einwirkung des Ernährungszustandes der körperlichen Arbeit der Temperatur und anderer Einflüsse (Diabetes) auf die Verbrennungsprozesse wobei manche auch interessante treffende Beobachtungen gemacht werden konnten

Von fundamentaler Bedeutung war ihre Feststellung daß es nicht nur LIEBIG und LIEBIG es annahmen die Sauerstoffaufnahme entsprechend der Leistung der Verbrennung sondern das zum Abbau gelangende Brennstoffmaterial wurden wir richtiger sagen der Bedarf der Körperzellen an Sauerstoff die Art der verbrennenden Nährstoffe

Auch die Intensität der Atmung sofern sie nicht zu stark ansteigt und dadurch den Stoffwechsel steigert ist ohne Bedeutung für den Stoffverbrauch wie PRILLER feststellte. Wie man sich vorstellen kann, ist der Sauerstoffbedarf und die Lebensdauerabhängigkeit im Grunde eine Frage der PRILLER wies zuerst auf die große Bedeutung der Beziehung zwischen dem Sauerstoffbedarf und der Lebensdauer hin. Der Wert  $\frac{\text{Sauerstoffbedarf}}{\text{Lebensdauer}}$  ist ein konstanter Quotient. Freilich ist das so wichtig, weil es die Berechnung der verbrauchten Substanzen direkt berechnen läßt, da man den Sauerstoffbedarf in den einzelnen Nährstoffen abhängt. Je weniger Sauerstoff ein Nährstoff mehr muß von außen zugeführt werden.

Da die Kohlenhydrate selbst ganz wenig Sauerstoff benötigen, so ist

$$RQ \text{ für diesen Nährstoff} = \frac{100 \times 1}{100 \times 1} = 1$$

$$RQ \text{ für Eiweiß} = \frac{100 \times 1}{100 \times 1} = 1$$

$$RQ \text{ für Fett} = \frac{100 \times 1}{100 \times 1} = 1$$

Um die Respirationsversuche auf eine breitere Grundlage zu stellen und möglichst auch  $O_2$  mitzubestimmen mußte die Apparatur sowohl vereinfacht wie erweitert werden. Es geschah dies später vor allem durch ZUNTZ, GEFFERT, SONDÉN und TIGSTEDT, JAQUET, GRAFE, KROGH, KNIPPING u. a. Der erste der auf breiter Grundlage den Gaswechsel bei Kranken studierte und zwar mit der ZUNTZ-Methode war A. MAGNUS LEVY.

Den nächsten großen Fortschritt brachte die Entdeckung des Isodynamiegesetzes durch W. RUBNER, den Hauptschüler von Voit, in den achtziger Jahren des vorigen Jahrhunderts. Er fand in vielfach variierten Hundeversuchen, daß sich die einzelnen Nährstoffe bei der Warmeibildung entsprechend ihrem Caloriengehalt, der in der BERTHOOLDschen Bombe festgestellt werden kann, verhalten isocalorisch oder isodynamisch:

100 g Fett	
= 232 g Stärke	
= 234 g Rohrzucker	
= 243 g Fleisch	

RUBNER ist der Vater der energetischen Betrachtungsweise des Stoffwechsels und der Begründer der Calorienrechnung, welche seit der Wende des Jahrhunderts alle Ernährungsfragen und -maßnahmen beherrscht. Seine berühmten in der ganzen Welt gültigen Standardwerte für die Hauptnährstoffe sind:

1 g Eiweiß	= 4,1 Cal
1 g Fett	= 9,3 Cal
1 g Kohlenhydrat	= 4,1 Cal

Heute erscheinen uns die Ergebnisse dieser klassischen Versuche selbstverständlich. Damals aber wirkten sie vor allem für seinen rein stofflich orientierten Lehrer Voit so revolutionär, daß RUBNER wie er mit seinem Schüler noch voll Bitternis einmal erzählte, die Arbeit, die Voit für falsch hielt<sup>1</sup>, zwei Jahre im Pult behalten mußte, ehe er sie veröffentlichen durfte.

Die energetische Betrachtungsweise drängte zur Schaffung eines *Calorimeter* des lebenden Organismus. LAVOISIER war, wie schon erwähnt, der Konstrukteur eines allerdings sehr primitiven Apparates. Ihm folgten CRAWFORD, DULON und DESTREZ mit einer schon verbesserten Methodik (Zus. der vorliegenden Probleme, Ergebnisse und Methodik bei J. LEFEVRE). Das erste moderne Calorimeter konstruierte W. RUBNER in Marburg. Mit ihm vollbrachte er wissenschaftliche Großtaten (Zus. in den Gesetzen des Energieverbrauchs bei der Ernährung (1901)). Erstens erbrachte er den zwingenden Beweis für die Richtigkeit seines Isodynamiegesetzes, zweitens bewies er die Gültigkeit des 1842 von ROBERT MAYER aufgestellten Gesetzes von der Erhaltung der Energie, nachdem die Summe aller Energie in der Welt konstant ist und nur in ihren Formen sich verändert, auch für den lebenden Organismus, und drittens entdeckte er die weitgehende Abhängigkeit der *Warmeiproduktion des Tieres von der Körperoberfläche*, wobei er einen Durchschnittswert von ca. 1100 Calorien pro  $m^2$  in 24 Std. fand. Während die beiden ersten Feststellungen unbestritten blieben, sind gegen die Gültigkeit des Oberflächengesetzes von verschiedenen Seiten (v. HOSSLEIN, PFAUNDLER, BENEDICT u. a.) Einwände geltend gemacht worden, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann.

Weitere eingehende Untersuchungen galten der spezifisch dynamischen Wirkung der Nährstoffe, die zuerst LAVOISIER feststellte.

<sup>1</sup> Es ist daher nicht richtig, daß, wie H. THANNHAUSER behauptet, Voit habe RUBNER zu seinen Untersuchungen über die Verwertbarkeit der Nahrungstoffe veranlaßt, weil er das spätere Resultat erwartet oder auch nur für möglich gehalten hätte.

In der Folgezeit entstanden dann die großen komplizierten Respirationscalorimeter von ATWATER ROSA BENEDICT (Boston) HAGEMAN (Bonn) Lusk Du Bois (New York) usw. für Menschen und große Versuchstiere. Hier wurden alle maßgebenden Faktoren des Gesamtstoffwechsels gleichzeitig bestimmt. Alle wichtigen Variationsmöglichkeiten der Ernährung und Stoffwechselbeeinflussung wurden hier mit exakter Methode untersucht. Das wichtigste Ergebnis und zwar ein ganz neues war die Feststellung, daß die aus dem respiratorischen Gaswechsel berechnete und die tatsächlich gefundene Wärmeabgabe d. h. indirekte und direkte Calorimetrie in ihren Ergebnissen sich decken. Dafür sei ein Hunder Versuch von MUPLIN und Lusk angeführt:

Indirekte Calorimetrie ergab	2244 Cal
direkte	2230 Cal
Diffferenz	14 Cal = 0.6%

In 14 von 22 ähnlichen Versuchen lag der Fehler unter 2%. Damit war bewiesen, daß die katabolischen Prozesse im Menschen und Tierkörper so sehr das Stoffwechselgeschehen beherrschen, daß anabolische Vorgänge wie z. B. die Fettbildung aus Zucker oder Eiweiß oder die Kohlenhydratbildung aus Eiweiß und Fett gar nicht gefaßt werden können. Wir wissen, daß sie sich tatsächlich vollziehen, aber entweder handelt es sich dabei nur um sehr kleine Beträge oder aber die Einwirkungen auf den respiratorischen Gaswechsel im Sinne von Steigerung und Senkung von RQ kompensieren sich so, daß ein Durchschnittswert in den Grenzen von 0.7–1.0 resultiert. Erst bei Zahlen unter oder oberhalb dieser Breite können intermediäre Umsetzungen respiratorisch in die Erscheinung treten.

Mit diesen fundamentalen Feststellungen hat die Calorimetrie ihre Hauptaufgabe erfüllt, indem sie zeigte, daß die Untersuchung des respiratorischen Gaswechsels und Urins genügt, um die Wärmeproduktion und daraus den Nahrungsbedarf festzustellen. Die komplizierten Apparate wurden entbehrlich und es konnte die Gesamtstoffwechseluntersuchung vor allem auch bei Kranken aller Art auf breitere Grundlage gestellt werden. Was seit KRAUS und MAGNUS LEVY in den ersten Jahrzehnten dieses Jahrhunderts durch zahlreiche Untersucher (STÄHELIN in der Schweiz, GRAFE u. ROLLY in Deutschland, MEANS u. BOOTHBY Du Bois in Amerika und viele andere) geschah, man kann sagen, daß wir heute schon über ein fast abschließendes Wissen über den respiratorischen Umsatz bei Krankheiten verfügen.

Die Ergebnisse sind zwar die Basis für die Ernährung bringen, aber nur die Resultate aller zahllosen intermediären Umsätze im Körper zum Ausdruck. Die energetische Betrachtung ist daher einseitig und haftet in gewissem Sinne nur an der Oberfläche. Sie muß ergänzt werden durch das physiologisch-chemische Studium der intermediären Stoffwechselvorgänge. Dieses ist viel jünger als die Kraftwechselforschung. Grundlegend waren hier die Untersuchungen von F. F. HOFMEISTER und KOSSEL von MAGNUS LEVY, KNOOP, O. NEUBAUER, DASTY, FOLIN und vielen anderen.

Erst die Kombination der Resultate beider Forschungsrichtungen ergibt uns den genügend tiefen und umfassenden Einblick in das Stoffwechselgeschehen des gesunden und kranken Menschen.

### Literatur

#### 1. Wichtigste neuere zusammenfassende Darstellung über die Geschichte der Ernährungs- und Stoffwechselforschung

BOYSSER S. Die Ernährung der Griechen und Römer. Planegg: Müller'sche Verlagsbuchhandlung (1943). — Du Bois E. F. Basal metabolism in health and disease 3 ed Philadelphia: Lea & Febiger 1936.

- HINTZE K. Geographie und Geschichte der Ernährung Leipzig Thieme 1934  
 KRAUMACHER O. Erg. Physiol 5 746 (1906)  
 LANG G u. F. PANKER Stoffwechsel und Ernährung Berlin Göttingen Heidelberg  
 Springer 1950 — LEFAYRE I. Chaleur animale et bioénergétique Paris Masson 1911 —  
 LUSK G. A history of Metabolism in Endocrinology and metabolism New York and Lon-  
 don (3. Aufl. 1939) — The elements of the science of nutrition 4. ed. Philadelphia and London  
 W. B. Saunders & Co 1938  
 MASSON u. a. Paris (1911) — MEYER STEINER u. H. SUDHOFF Geschichte der Medi-  
 zin 2. Aufl. Jena Fischer 1909  
 RUMER M. Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung Leipzig und Wien  
 Deuticke 1909  
 THANHAUSER, S. J. Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten  
 München J. F. Bergmann 1909

## II Einzelarbeiten

- BIDDER u. SCHMIDT Die Verdauungssäfte und der Stoffwechsel Leipzig (1879)  
 LAVOISIER A. Sur la respiration des animaux et sur les changements qui arrivent à l'air  
 en passant par leur pumon Paris 17 — Weitere Einzelarbeiten in den Gesammelten  
 Werken Paris (1802) — LIEBIG J. v. Die organische Chemie in ihrer Anwendung auf Physio-  
 logie und Pathologie (1842)  
 MAGNUS Ann. d. Physik u. Chem. 40 93 (1837) — MAGNUS LEVY v. Pflügers Arch.  
 401 (1894) — METCAL J. K. and G. LUSH J. of Biol. Chem. 2. 17 (1915)  
 PETTENKOFER M. u. C. Vorr. Z. Biol. 459 (1866) — PFLÜGER E. Pflügers Arch. 11  
 43 190 (1872) 10 251 (1873)  
 FÜLBER M. Sitzung ber. d. Bayer. Akad. d. Wiss. S. 404 (1894) — Z. Biol. 30 73 (1894)  
 Vorr. C. Z. Biol. 2 6 (1866)

## II Die Nahrungsmittel als Kraftspender

Der Stoffwechsel ist die notwendige Voraussetzung und wichtigste Äußerung für das Leben in der Natur. Selbst in der unbelebten Welt spielt er eine große Rolle. Der Stoffwechsel in der lebendigen Natur ist jedoch prinzipiell von den Wandlungen des Anorganischen unterschieden, erstens durch die Notwendigkeit, daß bei diesen Vorgängen im pflanzlichen und tierischen Organismus Energie zur Arbeitsleistung frei wird, und ferner dadurch, daß alle diese stofflichen und energetischen Umwandlungen beherrscht werden vom Prinzip der Selbststeuerung, demzufolge sie in den Dienst der Erhaltung des Lebens und der Fortpflanzung treten. PFLÜGER sprach von der teleologischen Mechanik der lebendigen Natur. DU BOIS REYMOND von einem dynamischen Gleichgewicht. Alle Kraftumwandlungen vollziehen sich nach den Gesetzen der Thermodynamik. Der erste Hauptsatz konstatiert die Unzerstorbarkeit der Energie in der Welt, der zweite stellt fest, daß alle Naturvorgänge in der Richtung von höheren Energien zu niederen verlaufen, also irreversibel sind, wobei meist nicht weiter nutzbare Wärme entsteht, indem die potentielle Energie in eine kinetische umgewandelt wird. Die theoretische Gültigkeit des 2. Hauptsatzes für den Organismus ist noch etwas umstritten (Lit. und Diskussionen bei F. GRAFE), für die praktischen Zwecke der Festimmung des Energieumsatzes kann er jedenfalls außer Acht gelassen werden, da der Energiewert, der in der BERTHOOLDschen Bombe verbrannten Nahrungsmitteln steht, mit dem des im Körper zersetzten Materials zu decken scheint, wenn die Ausscheidungen mit berücksichtigt werden.

Der Kraftstoffwechsel wird ausgedrückt in Calorien, womit die Warmemenge bezeichnet wird, die 11 g Wasser (große Cal) oder 1 g Wasser (kleine Cal) von 14,5°C um 1 auf 15,5°C erwärmt. Das mechanische Äquivalent beträgt 42,7 mhg. Die Energie wird im lebenden Organismus durch die Spaltung der Nahrungsmittel, sei es, daß sie von außen zugeführt werden oder als Körperbestandteile zur Verfügung stehen, gebildet.



Seit LAVOISIER wissen wir daß die Spaltungen im Körper ebenso wie bei der Flamme vorwiegend oxydativer Natur sind indem sich der Sauerstoff mit den Nahrungsstoffen verbindet und diese zu immer tieferen Stufen abbaut. Die Frage wie weit dabei eine direkte  $O_2$  Übertragung im Sinne WARBURG oder eine Dehydrierung d. h. Wasserstoffentziehung im Sinne WIELAND die entscheidende Rolle spielt soll hier nicht erörtert werden. Es scheint daß beide Theorien ihre Gültigkeit haben und im Grunde sich nicht erheblich voneinander unterscheiden (Neueste Diskussion bei WARBURG). Diese oxydativen Spaltungen sind dadurch besonders zweckmäßig für den Organismus weil dabei besonders große Energiemengen mit hoher Warmetonung für die Leistungen welche der Ablauf der Lebensvorgänge erfordert zur Verfügung gestellt werden.

LAVOISIER war der Ansicht daß bei höheren Organismen alle Energieproduktion unter  $O$  Verbrauch einhergeht so daß der  $O_2$  Verbrauch das einzige Maß für die Warmebildung im Körper sei. Heute aber wissen wir mit Sicherheit daß daneben auch in großem Umfange bei ihnen wie bei den niederen Lebewesen vor allem der Hefe anaerobiotische Vorgänge verlaufen d. h. Spaltungen ohne  $O_2$  Zutritt meist hydrolytischer Natur. Vor allem vollzieht sich der Muskelstoffwechsel in seinen ersten Phasen anaerobiotisch und für viele andere Vorgänge vor allem im Kohlenhydratstoffwechsel gilt das gleiche (Zus. bei LESSER). Auch hierbei wird Wärme frei aber nur in kleinen Beträgen so daß die Umsetzungen sich schon auf große Mengen zersetzten Materials erstrecken müssen um nennenswerte calorische Effekte zu erzielen. So bildet die anaerobe Calorienproduktion nur einen verschwindenden in der Gesamtbilanz nicht zu fassenden Anteil der Gesamtwarnebildung. Das beweist die fast völlige Deckung der Resultate der direkten und indirekten Calorimetrie von ATWATER, BENEDICT, LUSK, DU BOIS u. a. (vgl. § 6). Aus ihr geht auch hervor daß die Nahrungsstoffe mit ihrer gesamten Energie Wärme bilden d. h. daß die freie Energie nahezu ganz seiner Warmetonung bei der entsprechenden Temperatur entspricht. Die Entropie im Sinne des 2. Hauptsatzes der Thermodynamik wird also bedeutungslos.

Sehr bemerkenswert ist das in der Untersuchung des Energiehaushaltes auch Prozesse die mit einer Warmebindung einhergehen wie beim Aufbau von Körpergewebe sei es beim Wachstum sei es nach starken Gewebseinschmelzungen nicht sicher gefaßt werden können. Der ganze anabole Stoffwechsel erscheint von wenigen extremen Fällen wie z. B. starker Fettbildung aus Zucker abgesehen nicht in der Energiebilanz. Er beträgt höchstens wenige Prozente und liegt damit innerhalb der vielleicht sich kompensierenden unvermeidlichen Fehler der angewandten Methoden und Berechnungsarten. Diese Tatsache ist von größter praktischer Bedeutung und erleichtert uns wesentlich die Untersuchung des Kraftstoffwechsels.

## 1 Der Gesamtstoffwechsel und seine Berechnung

Wenn auch LAVOISIERS vorher erwähnte Vorstellungen theoretisch nicht ganz richtig sind so bleibt doch die Bestimmung des  $O_2$  Verbrauchs die Basis für die Berechnung des Kraftstoffwechsels wenn man sie mit der Bestimmung des  $N_2$  im Harn kombiniert. Um die Art der verbrannten Nahrungsstoffe exakter zu berechnen ist es notwendig auch gleichzeitig die abgegebene Kohlensäuremenge zu bestimmen. Dann erhält man den Wert für den respiratorischen Quotienten  $\frac{CO_2}{O_2}$  auf dessen entscheidende Bedeutung für die Berechnung des Gesamtumsatzes zuerst wie schon erwähnt PFLUGER hinwies. Bei den gewonnenen Werten ist für  $CO_2$  zu bedenken daß dieses Gas das im Körper einerseits leicht ausgetrieben andererseits leicht zurückgehalten wird nicht immer im gefundenen Umfange durch die Zersetzung der Nahrungsstoffe in der Versuchszeit entstanden ist. Zunahmen gegen

über der tatsächlich bei der Nahrungsverbrennung entstandenen  $\text{CO}_2$  können durch vermehrte Ausscheidung infolge Überventilation der Lungen vermehrte Säurebildung wie bei starker Muskelarbeit oder diabetischer Acidose oder vermehrte Säureretention wie bei Uramie vor Herabsetzungen können durch Retention des Gases infolge verminderter Ventilation vermehrter Säureabgabe und einer Alkalosis (wie z. B. bei Alkaltherapie) bedingt sein. Diese Faktoren müssen bei der Beurteilung der gefundenen  $\text{CO}_2$  Werte und ihrer Verwendung für den respiratorischen Quotienten stets in Erwägung gezogen werden. Durch genügend lange Versuchsdauer und gleichmäßige mittlere Lungenventilation können sie aber meist auf ein Mindestmaß eingeschränkt werden.

PQ für Kohlenhydrate beträgt 1,0, da zur Oxydation von  $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$  zu  $\text{CO}_2$  und  $\text{H}_2\text{O}$  12 Moleküle  $\text{O}$  nötig sind, von denen 6 im Zucker bereits vorhanden sind, mithin  $\text{RQ} = \frac{6}{6} = 1,0$ .

Die restlose Verbrennung von Fett (Tripalmitin) mit der Bruttoformel  $\text{C}_{51}\text{H}_{98}\text{O}_2$  erfordert 72,5 Vol.  $\text{O}_2$ , dabei entstehen 51 Mol  $\text{CO}_2$ , RQ daher  $\frac{51}{72,5} = 0,703$ . Da der Gehalt der Erweißkörper an C und  $\text{O}_2$  gewisse Schwankungen aufweist, zeigt der Wert für RQ nicht dieselbe Konstanz wie bei Kohlenhydraten und Fetten. Er schwankt in den Grenzen von 0,78–0,82 um einen Mittelwert von 0,80, der den Berechnungen zugrunde gelegt wird.

Der N-Gehalt des Urins multipliziert mit 6,25 entspricht der Menge zersetzten Erweißes. Zieht man von der Gesamtmenge verbrauchten Sauerstoffs und der gebildeten Kohlensäure den auf die Verbrennung von Erweiß (pro 1 g N im Harn  $154,7 \text{ cm}^3 = 6,043 \text{ l } \text{O}_2$  und  $4,845 \text{ l } \text{CO}_2$ ) entfallenden Teil ab, so erhält man einen neuen Quotienten (Nichterweiß-PQ), aus dem sich die Verbrennung von Kohlenhydraten und Fett berechnen läßt.

Die wichtigsten Grundlagen und Ergebnisse bringt folgende von Lusk (Zus. S. 68) für das Erweiß korrigierte Tabelle von LOEWY:

Tabelle 1

1 g Substanz	absorb. $\text{O}$ ml	gebildete $\text{CO}_2$ cm	RQ	l	pro l $\text{CO}_2$	pro l $\text{O}_2$
Erweiß	987,0	750	0,802	4,316	4,463	5,67
Fett	2019,3	1473	0,707	9,461	4,650	6,629
Starke	828,8	838	1,000	4,18	5,047	5,047

Die verbrannten Mengen Kohlenhydrat ( $y$ ) und Fett ( $x$ ) berechnen sich aus dem Nichterweiß RQ  $\frac{a(\text{CO}_2)}{b(\text{O}_2)}$  nach den Gleichungen

$$2019,3x + 0,828y = a\text{ l } \text{O}_2$$

$$1427,3x + 0,828y = b\text{ l } \text{CO}_2$$

Diese beiden Gleichungen mit 2 Unbekannten werden dann in üblicher Weise gelöst. Das einfache Diagramm von E. F. Du Bois (Abb. 1) gestattet ohne weiteres die Ablesung der Mengen Calorien, die auf Erweiß, Fett und Kohlenhydrate entfallen.

$828,8x + 2019,3y = a$  dem verbrauchten  $\text{O}_2$  nach Abzug des Erweißwertes  
 $- 828,8x + 1427,3y = b$  der gebildeten  $\text{CO}_2$  nach Abzug des Erweißwertes

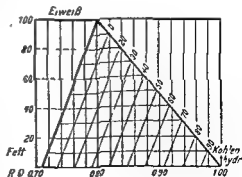


Abb. 1

Multiplikation der unteren Gleichung mit  $(-1)$  ergibt sich 592

$$y = \frac{a-b}{.32} \quad x = \frac{a-2019.3(a-b)}{592}$$

828.8

Nachdem RUBNER durch sein berühmtes Isodynamiegesetz bewiesen hatte daß die Nährstoffe sich gegenseitig gemäß ihrem Calorienwert vertreten läßt sich ohne weiteres bei normaler Ernährung aus den errechneten Mengen für Eiweiß Kohlenhydrate und Fette die Calorienproduktion unter Zuhilfenahme der RUBNERSchen Standardzahlen für den Nutzwert der Nährstoffe bestimmen. Der tiefere Grund für die Richtigkeit des Isodynamiegesetzes ist, daß über  $H_2$  alle Nahrungsstoffe reversibel ineinander übergehen können und zwar ohne weiteren Verschleiß. Die heute allgemeinen verwendeten RUBNERSchen Zahlen sind

1 g Eiweiß	enthält 4 l Cal
1 g Kohlenhydrate	4 l Cal
1 g Fett	9.3 Cal

Es läßt sich aber auch die Calorienproduktion direkt aus dem Sauerstoffverbrauch und RQ berechnen. Je nach der Höhe von RQ ist wie aus der Tabelle 1 S. 9 hervorgeht das sogenannte calorische Äquivalent des Sauerstoffes verschieden. Es schwankt für den Nichtweiß PQ in den relativ engen Grenzen zwischen 4.656—5.047 Cal. Aus detaillierten Tabellen und Diagrammen von ZUNTZ LOEWY LUK DU BOIS und anderen läßt sich für jeden Wert von RQ nicht nur die prozentuale Beteiligung von Kohlenhydraten und Fetten sondern auch das calorische Äquivalent von  $l\ O$  entnehmen. Die Werte 4.656—5.047 liegen so nahe beieinander daß man für praktische Zwecke z. B. Ausrechnungen von Kostverordnungen keinen nennenswerten Fehler begeht wenn man für die Berechnung des Grundumsatzes als calorischen Durchschnittswert für  $l\ l$  in der Atmung aufgenommenen  $O_2$  4.6 Cal in Rechnung setzt. Für klinische Zwecke vor allem vergleichende und diagnostische Untersuchungen läßt sich die Berechnung noch weiter vereinfachen indem man auf die Bestimmung des Stickstoffs im Harn verzichtet da unter normalen Ernährungsbedingungen die Beteiligung des Eiweißes am Gesamtumsatz im Durchschnitt mit 15% ziemlich konstant ist. Vor allem gilt das für die praktisch wichtigen Grundumsatzbestimmungen. Bei dieser vereinfachten Berechnungsart welche die gehäuftsten Untersuchungen in der ärztlichen Praxis oft nötig macht muß ein gewisser Fehler der aber kaum über 5—8% hinausgehen dürfte in Kauf genommen werden.

Die angegebenen Standardzahlen von RUBNER die streng genommen auch nur für eine normale Ernährung und nicht für den Hunger gelten sind etwas niedriger als die bei vollständiger Verbrennung in der BERTHOLETTSchen Bombe bei 20 bis 30 Atmosphären  $O$  gewonnenen Werte der physikalischen Verbrennungswärme wie folgende Zusammenstellung zeigt.

1 g	Physikalische Verbrennungswärme Cal	Nährwert nach RUBNER Cal
Eiweiß	5.6 — 5.6	4.1
Kohlenhydrate	3.9 — 4.2	4.1
Fett	9.2 — 9.7	9.3

Am größten ist der Unterschied beim Eiweiß. Das hängt in der Hauptsache damit zusammen daß Eiweiß im Körper nicht zu  $N$  oder Salpeter wie in der Bombe verbrennt sondern der Hauptsache nach als Harnstoff im Urin den

Körper verläßt. Dazu kommen die Verluste im Kot. Es besteht also eine Differenz von 1.5 Cal, die auffallend groß erscheint und noch nicht recht geklärt ist. Die klassischen calorimetrischen Versuche von RUBNER sind aber so exakt und haben aller Kritik gegenüber (von Seiten HOHMANNs, PELUGES u. a. zit. bei RUBNER) so standgehalten, daß sie heute Allgemeingültigkeit in der ganzen Welt besitzen. Die Unterschiede zwischen Nutzwerten für physikalische Verbrennungswärme für Kohlenhydrate und Fette sind mit 0.1—0.2 Cal äußerst gering und lediglich durch die kleinen Verluste im Kot bedingt.

Komplizierter liegen die Dinge, wenn die R.Q. Werte außerhalb der normalen Grenzen von 1.0—0.7 nach oben oder unten hinausgehen. Ersteres ist der Fall bei der Fettbildung aus Zucker z. B. aus 3(C<sub>6</sub>H<sub>12</sub>O<sub>6</sub>) 1 Molekul Stearinsäure (C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub>), wobei größere O<sub>2</sub> Mengen im genannten Beispiele 8 O frei werden, so daß die Werte für R.Q. erheblich die Einheit übersteigen bis 1.5 (vgl. IRSKs). Die von BLEISTREU angegebene und meist akzeptierte Gleichung (vgl. MACNUS IRYX und LUSK) ist folgende:

$$\begin{aligned} 270.06 \text{ g Glucose} &= 100 \text{ g Fett} + 115.4 \text{ g CO}_2 + 54.6 \text{ g H}_2\text{O} \\ 1014 \text{ Cal} &= 950 \text{ Cal} \quad 56.78 \text{ l CO}_2 \end{aligned}$$

Bei dieser exothermischen Reaktion tritt ein Verlust von nicht weiter nutzbarer Wärme von 6.4% ein. Das calorische Äquivalent von 1 CO<sub>2</sub> über den R.Q. von 1.0 beträgt 1.09 Cal. Bei Zugrundelegung dieser Zahl decken sich nach IRSKs Untersuchungen direkte und indirekte Calorimetrie vollständig. Bei Werten unterhalb von 0.70, die sehr selten meist durch eine Acidose bedingt sind, liegen die Dinge so kompliziert, daß auf sie hier nicht näher eingegangen werden kann (Berechnungsarten bei IUSK, GRAFF u. a.).

Das RUBNERsche Isodynamiegesetz gilt nicht unbegrenzt. Es erfährt unter besonderen Umständen eine gewisse Einschränkung. So fanden KROON u. LINDHARD, daß intensive Muskelarbeit bei Fett-nahrung um 11% unökonomischer geleistet wird als bei einem calorisch gleichwertigen Kohlenhydrat-erzehr. Für diesen Sonderfall vertreten sich also Kohlenhydrate und Fette nicht entsprechend ihrem Caloriengehalt. KROON u. LINDHARD führten dies auf den Wärmeverlust bei der Umwandlung von Fetten in Kohlenhydrate im arbeitenden Muskel zurück.

Direkte und indirekte Calorimetrie mußten also in diesem Falle auseinander gehen. Dem widersprechen aber die Arbeitsversuche von ATKINER, BRADY und LUSK, allerdings waren sie nicht unter den gleichen Bedingungen (starker Fett-zufuhr) wie bei den dänischen Autoren angestellt.

Nicht nur theoretisch, sondern auch für klinische Fragestellungen interessiert die Frage, wie die einzelnen Organe sich im Gesamtsauerstoff beteiligen. Sie ist zuerst von SPALLANZANI aufgeworfen worden. Die folgenden Tabellen 2 u. 3 der Zusammenstellung von LOEWY geben dafür gewisse aber nur mit großer Vorsicht zu bewertende Anhaltspunkte, die für Herz, Gehirn und Nieren durch neuere Messungen ergänzt sind.

Die älteren Untersuchungen sind fast überall unter sehr unphysiologischen Bedingungen meist an isolierten Organen vorgenommen und daher nur der Größenordnung nach verwertbar. Die neueren sind am Herzlungenpräparat und mit der PEINschen Stromuhr oder ähnlicher Apparatur durchgeführt. Unverhältnismäßig stark in bezug auf ihre gewichtsmaßige Beteiligung ist der Umsatz von Herz, Niere, Leber und Pankreas. Gleiches gilt für das Gehirn (lat. bei E. GRAFF). Im allgemeinen ist der Sauerstoffverbrauch etwa 6—7 mal größer als der gewichtsmaßige Beteiligung der einzelnen Organe am Gesamtkörpergewicht entspricht. Nur bei der Muskelatur sind die Werte erheblich niedriger, so daß hierdurch ein gewisser

Tabelle 2 *Pfeilumsatz der Organe*

Organe	O Verbrauch pro kg und Minute cm	Prozentuale Beteiligung am Körpergewicht	am Stoffumsatz /	Autor	Methode
1 Herz	3,5	0,9	4,4	BARCROFT DIXON RONDE	direkte indirekte direkte
	56	0,9	4,0	LOEWY u. SCHROTTER	
	32-42	0,9	6-9	u. PLESCH	
2 Magen Darm	4,5	0,9	6,5-7	REIN	indirekte direkte
3 Niere	18	3,72	7,4	GOLLWITZER MEIER	
	8,5	0,7	7,1	GREMEL	
4 Leber	27	0,7	10,0	BRODIE u. Mitarb	indirekte direkte
	1,5-20	3,5	12,4	BARCROFT u. BRODIE	
	2,5	—	—	BARCROFT u. STRAUB	
5 Speicheldrüse	40	0,2	0,6	VERZIN	indirekte direkte
6 Pankreas	4	0,2	—	MASINO	
7 Muskulatur	—	34,0	24,1	BARCROFT u. Mitarb	
8 Baucheingeweide außer Nieren	—	—	4,6	BARCROFT u. STARLING	indirekte direkte
9 Gehirn	29	ca 2	12	CHAUDRY u. KAUFMANN	
				TANGL	
				NOELL u. SCHNEIDER	

Tabelle 3 *Umsatz der tätigen Organe*

Organe	O Verbrauch pro kg und Minute cm	Prozentuale Beteiligung des Organs am Körpergewicht	am Ruheumsatz	Methode
1 Herz	3,0	0,9	30,6	indirekte
2 Magen Darm	36	3,72	13,0	direkte
3 Niere	340	0,7	21,0	
4 Leber	50	3,7	22,5	
5 Speicheldrüse	7,7	0,2	1,7	indirekte
6 Pankreas	160	0,25	5,1	direkte
7 Muskulatur	32	43,1	70,1	
8 Baucheingeweide außer Nieren	—	—	41,5	

Ausgleich geschaffen wird. Neue Untersuchungen von H. PEIN machen es sehr wahrscheinlich, daß entsprechend einer alten 1897 schon geäußerten aber von den Autoren selbst wieder zurückgezogenen Annahme von BOHR u. HENRIQUES 15—20% des Gesamtauerstoffverbrauchs sich in den Lungen abspielt und zwar in Abhängigkeit von der Leber.

## 2 Der Grundumsatz (Basalstoffwechsel) und seine Bestimmung

Die Wärmeproduktion des Menschen ist je nachdem, unter welchen Bedingungen sie untersucht wird, außerordentlich verschieden, weil eine Fülle von Faktoren auf sie einwirken. Diese lassen sich jedoch meist gut trennen. Für die Beurteilung wird dafür am besten vom Minimalstoffwechsel ausgegangen, d. h. der Intensität der Oxydationen, die beim gesunden, normal ernährten Organismus auf keine physiologische Weise weiter erniedrigt werden kann. Er liegt beim Menschen wie vor allem RÜBNER (2) gezeigt hat, bei etwa 30°C Außentemperatur. Bei höheren Temperaturen kommt es zu einer Wärmestauung, bei erheblich niedrigeren zu Wärmeverlusten, die zur Konstanthaltung der Körpertemperatur von 37°C mit einer Steigerung der Verbrennungen kompensiert werden müssen.





Einwände sind auch zweifellos berechtigt andererseits aber hat es sich praktisch gezeigt daß von allen Einheiten auf die die Wärmebildung des normal ernährten Warmbluters bei Ruhe und Nüchternheit bezogen werden kann diejenige auf die Körperoberfläche noch die am besten übereinstimmenden Resultate ergibt Trotzdem wird diese Berechnungsart heute für klinische Fragestellungen kaum noch verwendet nachdem es HARRIS und BEVEDICT auf Grund äußerst mühevoller Messungen und Berechnungen an 136 gesunden Männern und 103 Frauen gelungen ist folgende empirische Formeln für die normale Wärmebildung bei erwachsenen Männern

$$W = + 66.473 + 13.751 w + 5.003 s - 6.750 a$$

und

$$W = + 65.096 + 9.63 u + 18.50 s - 4.676 a$$

für Frauen aufzustellen in denen  $w$  das Körpergewicht in Kilogramm  $s$  die Körperlänge in Zentimeter  $a$  das Alter in Jahren bedeutet Auf Grund dieser Formeln hat er außerordentlich übersichtliche Tabellen für den Grundumsatz bei Erwachsenen im Alter von 21—70 Jahren mit Gewichten von 25—124 kg und Körperlängen von 151—200 cm angegeben

(Abdruck und Berechnung befinden sich im Anhang des Buches)

Durch Addition von 2 Zahlen kann innerhalb der weiten Breite die normale Calorienproduktion für jeden erwachsenen Menschen sofort berechnet werden Wegen ihrer Einfachheit und Fraktheit wird diese Bestimmungsart heute in klinischen und Laboratorien fast ausschließlich angewandt Mit Hilfe von geeigneten Rechenschiebern lassen sich Ablesungen und Berechnung in wenigen Minuten ausführen Besonders empfehlenswert ist für diese Zwecke der Rechenschieber von F. STEINGEL

Das Problem der Normalzahlen scheint damit endgültig gelöst zum mindesten für die praktischen Bedürfnisse der Klinik

Für Säuglinge und Kleinkinder die in den genannten Tabellen nicht mit berücksichtigt sind seien noch folgende Zusammenstellungen angefügt (Tab. 6 u. 7)

Leider streuen die Zahlen sehr erheblich was mit der Schwierigkeit exakte Untersuchungsbedingungen einzuhalten zusammenhängt Auch ist das bisher vorliegende Zahlenmaterial so klein daß der physiologische Grundumsatz bei

Tabelle 5 Stündliche Wärmeproduktion  
Cal pro 1 m<sup>2</sup> Oberfläche nach Du Bois

Alt	In J h r a	M	F u n
14—16		46.0	43.0
16—18		43.0	40.0
18—20		41.0	38.0
20—30		39.5	37.0
30—40		39.0	36.0
40—50		38.0	36.0
50—60		37.0	35.0
60—70		36.0	34.0
70—80		35.0	33.0

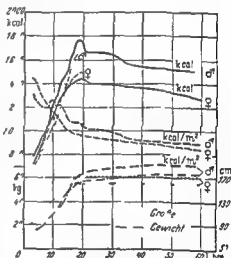


Abb. 6. Alter  $a$  in Jahren,  $G$  in kg,  $A$  in m<sup>2</sup>,  $W$  in kcal pro Tag. Die Kurven zeigen den Grundumsatz  $W$  in kcal pro Tag für Männer (M) und Frauen (F) in Abhängigkeit von Alter  $a$ , Körpergewicht  $G$  und Körperoberfläche  $A$ . Die Kurven für  $G$  sind durchgezogene Linien, die Kurven für  $A$  gestrichelte Linien. Die Kurven für  $G$  sind in zwei Gruppen unterteilt:  $G_1$  (für Männer) und  $G_2$  (für Frauen). Die Kurven für  $A$  sind in zwei Gruppen unterteilt:  $A_1$  (für Männer) und  $A_2$  (für Frauen).



Säuglingen und Kindern bisher nur sehr approximativ bekannt ist (vgl. Tab. 6) (Weitere Literatur mit Tabellen auch für Erwachsene bei GROSSE und HELMREICH und KRAUT LEHMANN BRAMSEL sowie LANG RANKE)

Zur Beurteilung pathologischer Verhältnisse ist von entscheidender Bedeutung die Frage ob der normale Grundumsatz tatsächlich eine konstante Größe ist

Tabelle 6 Mindestumsatz von Säuglingen (nach BENEDICT u. TALBOT)

Alter	Geschlecht	Körpergewicht kg	Länge cm	pro Tag Cal	Wärmeverbrauch	
					pro kg und Tag Cal	pro m <sup>2</sup> Oberfläche (LISSAUER) Cal
17 Tage	männl.	3.99	—	196	49	909
4 Monate	weibl.	5.99	64	331	55	93
3	männl.	6.02	63.7	305	51	883
3		7.07	62	311	44	878
7		7.11	64	429	62	1147
5 <sup>1</sup>		9.33	75.7	470	50	967
10		9.37	74	470	51	1046

Diese Frage kann gleiche innere und äußere Versuchsbedingungen vorausgesetzt heute beantwortet werden. Jahrzehntelange Prüfungen und Selbstversuche von ZUNTZ und seinen Schülern GESSLER DU BOIS und BENEDICT ergaben nur Schwankungen um + 6—7% um den Mittelwert auch die jahreszeitlichen Schwankungen betragen nach GESSLER nur wenige Prozente (Erhöhungen über den Mittelwert im

Tabelle 7 Grundumsatz bei Kleinkindern (nach MAGNUS LEVY u. TALE)

Alter	Gewicht	Länge	Körperoberfläche	pro 1 Std	Grundumsatz pro kg und 1 Std	pro m <sup>2</sup> und 1 Std
Jahre	kg	cm	qm	Cal	Cal	Cal
<b>Knaben</b>						
2 <sup>1</sup>	11.5	—	—	932	68	—
6	14.5	110	—	976	63.9	—
8	18.4	110	—	970	52.7	—
7	19.2	112	—	1067	50.6	—
7	20.8	110	0.79	1163	50.4	60.8
9	21.8	115	0.83	1036	47.5	55.0
10	30.6	131	1.05	1333	43.7	53.1
11	26.8	129	0.98	1151	43.4	48.9
14	36.1	142	1.20	1310	36.3	45.5
14	36.8	142	1.21	1285	34.9	44.3
14	43.0	149	1.34	1525	35.6	47.4
<b>Mädchen</b>						
6 <sup>1</sup>	18.2	—	—	936	51.4	—
7	15.3	107	—	866	56.8	—
11	35	141	1.17	1313	37.5	46.8
11	42	149	1.32	1459	34.7	46.0
12	24	129	0.94	962	40.1	47.6
12	25.2	128	0.95	938	37.2	41.1
12	40.8	145	1.27	1362	33.9	44.7
13	31.0	138	1.10	1217	39.3	46.1
14	35.5	143	1.19	1299	36.6	45.5

Winter Verminderungen im Sommer) Großer sind die Abweichungen wenn man verschiedene gesunde Menschen miteinander vergleicht. Es können dabei Abweichungen von + 23 bis - 17% vorkommen (BECKHARDT WINKLER BICKENBACH). Vegetativ Stigmatisierte und vor allem Vagotoniker zeigen oft abnorm

niedrige Werte und starke Schwankungen auch beim gleichen Menschen (MISRUPO u. Mitarb. sowie WETZLER u. Mitarb.) WETZLER u. Mitarb. fanden Abweichungen von  $+15$  bis  $-9\%$ . Allerdings wurden nicht immer strenge Grundumsatzbedingungen eingehalten.

Ob die neuen Angaben von C. CURIE, daß sogar physiologische Abweichungen vom Durchschnittswert bis  $+30\%$  vorkommen können, richtig sind, möchte ich sehr bezweifeln. Von sicher pathologischen Abweichungen kann nach dem Gesagten erst dann gesprochen werden, wenn die einwandfrei gefundenen Werte von den Normalzahlen um mindestens  $+15\%$  abweichen.

Bei Werten von  $+10$ – $15\%$  sind Parallelbestimmungen nötig. Abweichungen kommen bei Krankheiten in beiderlei Richtungen vor. Am größten und diagnostisch wichtigsten sind sie bei der Schilddrüse. Der nicht therapeutisch beeinflusste Hyperthyreoidismus geht in immer der aus gesprochenen M. Basedow'sche mit einer Steigerung einher, deren Ausmaß meist der Stärke der klinischen Erscheinungen entspricht. Auf der anderen Seite führen Unterfunktionszustände (Myxödem, Cachexia strumipriva) stetig zu einer oft erheblichen Senkung. Dem Ergebnis der Grundumsatzuntersuchungen bei dieser Krankheit und einem Verdacht auf sie kommt seit MULLER'S IRTZ diagnostisch und oft auch therapeutisch und prognostisch meist entscheidende Bedeutung zu. Abweichungen finden sich auch bei anderen innersekretorischen Erkrankungen, bei der Hypophyse in beiden Richtungen (Steigerungen bei M. CRIVELLI, Senkungen beim M. SIMONOFF) bei M. ADDISON, endokrinen Formen der Fettsucht und stuporösen Zuständen. Senkungen. Weitere Steigerungen sieht man bei Blutkrankheiten, besonders der Leukämie, im Fieber und manchmal auch bei afebrilen Infekten, bei Carcinomen, bei Hypertonien, bei Lungen- und Herzkrankheiten mit Dyspnoe und Insuffizienz (Literatur über die pathologischen Werte des Grundumsatzes bei Krankheiten bei DU BOIS). Von der Abhängigkeit des Grundumsatzes vom Ernährungszustand wird später die Rede sein.

Zum Schluß interessieren noch 2 Fragen. Erstens: Gibt es eine Regulation des Grundumsatzes, und zweitens: Gibt es medikamentöse Mittel, auf ihn einzuwirken?

Untersucht man protoplasmatische tierische Gewebe gleichgültig, welcher Herkunft, bei maximaler Sauerstoffversorgung mit der Methode feinsten Schnitte nach WARBURG, so findet man die erstaunliche Tatsache, daß die Atmung ganz unabhängig von Tierart und Organ durch die ganze Tierreihe bei gleicher Temperatur eine auffallende Konstanz aufweist (GRIFF und TIERPOND mit ihren Mitarbeitern). Sie beträgt bei  $35$ – $40^\circ\text{C}$  im Durchschnitt  $0,15\text{ cm}^3\text{ O}_2$  pro  $1\text{ g}$  Trockengewicht in  $1\text{ min}$  oder etwa  $0,03\text{ cm}^3$  pro  $1\text{ g}$  Gewebe pro Sekunde. Innerhalb der für das Leben in Betracht kommenden Temperaturen gilt für die Intensität der Oxydationen das VAN T HOFF'sche Gesetz für chemische Reaktionen geschwindigkeiten (Verdoppelung bei Steigerung der Temperatur um  $10^\circ\text{C}$ ). Das isolierte, maximal mit Sauerstoff versorgte tierische Gewebe ist mithin in seiner Atmung von einer überraschenden Uniformität und gleichzeitig ein Spielball seiner Umgebung. Temperatur. Vergleicht man damit die Stoffwechselgröße derselben Organe im Verbands des lebenden Organismus bei gleicher Temperatur, so betragen die Differenzen manchmal Tausende von Prozenten. Während z. B. bei der Maus der  $\text{O}_2$ -Verbrauch des überlebenden, maximal mit  $\text{O}_2$  versorgten Gewebes ungefähr dem des lebenden Tieres entspricht, ist er z. B. beim Ochsen ungefähr 20fach größer. Bei den großen Unterschieden der Tierarten und der Organe (vgl. z. B. die Tab. 2) im Leben muß es mithin Vorrichtungen getroffen sein, welche den Sauerstoffverbrauch der lebenden Zellen in der für das einzelne Tier und das einzelne Organ charakteristischen Weise regulieren, d. h. mit zunehmender Größe der Tiere denselben. Diese Steuerung wird von dem Zentralnervensystem

und den Intestinaldrüsen besorgt. Die nervöse Regulation ist dabei die weitaus dominierende und einschneidendere. Wahrscheinlich erfolgt die jeweilige Anpassung des Stoffwechsels an den Bedarf auf dem Wege über das Gefäßnervensystem, das die Capillaren erweitert und damit die Durchblutung und  $O_2$  Versorgung reguliert. Nur selten besteht im Leben eine maximale Durchblutung und Sauerstoffversorgung. Gegeben ist sie beim intensivst arbeitenden Muskel.

Diese seine außerordentlich komplizierte dem jeweiligen Bedarfe angepasste Capillarweiteinstellung (KROON) kann nur von einer zentralen Stelle gesteuert werden. Wo liegt diese? Es ist hier nicht der Ort, auf die Diskussionen über die Zentrenlehre (vgl. die Referate von GOLDSTEIN und von WEIZSACKER 1931) einzugehen, sondern es sollen nur mit Sicherheit festgestellte Tatsachen angegeben werden. Durch Setzung engst umschriebener feiner Nadeln im Zwischenhirn bei Hunden konnten GRANTHAL, MULHOLLAND u. STRIECK in meiner früheren Klinik sowohl sehr erhebliche Stoffwechselstörungen (bis — 36% zum Teil mit folgender Tottsucht) wie Steigerungen des Grundumsatzes bei konstant bleibender Temperatur herbeiführen. Daß beim Menschen die Dinge ähnlich liegen, dafür sprechen Verletzungen an gleicher Stelle. Beobachtungen bei Encephalographie und Tumoren (Neuere Beobachtungen und Literatur bei R. FROEHN u. G. HARRER). Natürlich waren die Verletzungen beim Menschen nie so umschrieben wie im Tierexperiment. Ob ähnliche Effekte sich noch von anderen Gehirnstellen auslösen lassen, ist noch nicht näher untersucht. Jedenfalls ist der Beweis erbracht, daß im Zwischenhirn ein Zentrum oder ein Ort zusammengefaßter Innervationen für den Gesamtstoffwechsel besteht, der wahrscheinlich seine Impulse über das Vasomotorenzentrum an die Peripherie schickt.

Dieses Zentrum läßt sich durch zentral angreifende Narkotica im Sinne einer meist allerdings geringfügigen Herabsetzung der Oxydationen medikamentös beeinflussen. Behandlungen eines erhöhten Stoffwechsels bei M. Basedow lassen sich durch Jod und Thyroaurale erreichen. Sie greifen aber nicht zentral sondern an der Schilddrüse an. Ähnlich wirkt auch Röntgenbestrahlung der Schilddrüse. Man kann auf diese Weise auch einen normalen Grundumsatz erniedrigen, doch droht dann immer die Gefahr eines Myxödems. Ein harmloses Mittel der Grundumsatzherabsetzung existiert bisher leider noch nicht.

Steigerungen des Grundumsatzes lassen sich durch Inkrete, besonders der Schilddrüse und Hypophyse und Nebenniere herbeiführen. Auch sie greifen wohl in erster Linie peripher an. Sehr stark stoffwechselsteigernd, meist mit Fieber verbunden, wirken gewisse Nitrokorper wie *O. Dinitrophenol* und *Dinitronaphthol*. Man hat damit Fieber bis 45° C und Stoffwechselsteigerungen bis auf das 7fache erzeugt. Sie wurden zeitweise im Auslande, besonders in Amerika, in vorzüglicher Dosierung zur Fettleibigkeitsbehandlung herangezogen, doch ist man im allgemeinen bei der Giftigkeit, die er Substanzen davon abgekommen. Der Angriffspunkt ist wahrscheinlich sowohl peripher wie zentral nervös.

### 3 Die physiologischen Beeinflussungen des Gesamtstoffwechsels

Der in der geschilderten Weise feststellbare Grundumsatz ist nicht etwa der Calorienbedarf des Menschen im landläufigen Sinne, sondern nur eine unter gewissenmaßen unphysiologischen Verhältnissen bestimmter Grundwert zur Beurteilung pathologischer Verhältnisse. Nur für einen kleinen Teil der 24 Std eines Tages, in den letzten Stunden des noch tiefen Nachschlafes, treffen die Untersuchungsbedingungen völlige Bewegungslosigkeit und Nüchternheit zu. Außerhalb des selben ist unser Organismus mehr oder weniger stark in Bewegung und steht

außerdem unter dem Einfluß mehrmaliger Nahrungsaufnahmen. Auch klimatische Einflüsse machen sich geltend. Zur Berechnung des tatsächlichen Calorienbedarfs sind die 3 Hauptfaktoren Klima, Nahrung und Muskeltätigkeit so weit wie möglich zu berücksichtigen.

### a) Klimatische Einflüsse

Unter Klima seien hier alle Faktoren der den Menschen umgebenden Luft, Temperatur, Feuchtigkeitsgehalt, Barometerdruck, Wind, Sonnenbestrahlung usw. zusammengefaßt.

Der weitaus wichtigste Faktor ist die Außentemperatur. Die verschiedenen Wirkungen varnerter Umgebungstemperaturen auf den poikilothermen und homoiothermen Organismus haben schon LAVOISIER und CRAWFORD (Lit. bei LEFEVRE) festgestellt. Die gesetzmäßigen Beziehungen für den Regulationsmechanismus der Konstanz der Körpertemperatur beim Warmblüter ermöglichte wurde zuerst von PFLÜGER und seiner Schule aufgedeckt, aber erst die umfassenden Untersuchungen von RUBNER führten uns Wesen und Auswirkung der Warmeregulation erkennen. Er unterschied 2 Formen: die physikalische Warmeregulation, die die Wärmeabgabe betrifft, und die chemische Form, die sich auf die Wärmebildung bezieht. Die Wärmeabgabe geschieht wie schon oben erwähnt durch Wärmeleitung, Strahlung und Konvektion sowie Wasserverdunstung. Mit steigender Temperatur und steigendem Feuchtigkeitsgehalt der Luft nimmt der Wasserverlust durch die beiden ersten Faktoren ab, und durch die Wasserverdunstung zu, was vor allem auch in der Schweißbildung zum Ausdruck kommt. Die physikalische Temperaturregulierung geschieht nach O'CONNOR reflektorisch vom Vasomotorischen Zentrum aus. Beim großen Warmblüter, vor allem beim bekleideten Menschen, genügt im allgemeinen im gewöhnlichen Leben die physikalische Warmeregulation zur Konstanzhaltung von Temperatur und Stoffwechsel. Das gilt in der Regel auch für den kranken Menschen, wenn wir vom Fieber und generalisierten seltenen Hautleiden absehen. Wenn hier von Temperaturkonstanz gesprochen wird, so ist damit die tägliche Spielbreite von 1°C gemeint. Innerhalb dieser Spanne kann unter Umständen schon ein Abdecken des Körpers in der Ruhe genügen, um die Rektaltemperatur um 0,5°C zu erniedrigen. Gesunde und Kranke mit einem sehr labilen Temperaturzentrum über oder unterschreiten manchmal die genannten Grenzen im allgemeinen, aber nicht in der Ruhe.

Wenn auch der erwachsene Mensch dank einer günstigen Verhältnisse von Körperoberfläche zu Körperinhalt im allgemeinen für die Konstanz von Stoffwechsel und Körpertemperatur mit der physikalischen Warmeregulation auskommt, so gilt das schon nicht mehr für Säuglinge und Kleinkinder. Friert der Mensch, so kommt es reflektorisch meist zum Zittern, das durch Steigerung der Muskeltätigkeit die Oxydation in die Höhe treibt. Das ist aber keine echte chemische Warmeregulation, da die Grundumsatzbedingungen nicht mehr eingehalten sind. Trotzdem kann aber heute an der Existenz einer echten chemischen Warmeregulation wie bei kleinen Warmblütern nicht gezweifelt werden, wie früher schon BERGMANN (durch Steigerung der Wärmeabgabe infolge Hyperämie der Haut durch Senfbäder und Hochfrequenzbehandlung) und einwandfreier CRESSLER festgestellt haben. Abdecken der unteren Extremitäten in einem Räume von 14–20°C für 10 min genügt, um auch ohne jedes Zittern den Stoffwechsel um 10–20% zu erhöhen. Diese Steigerungen betreffen nicht nur die Muskulatur (PFLÜGER), sondern auch den gesamten Organismus. Auch hier handelt es sich um reflektorische Vorgänge. Scilicet Reize werden wie vor allem Untersuchungen von HENDEL und seinen Schülern, ISENHARDT, FIFUND u. GRAPP (Lit. bei

ISENSCHMIDT FREUND u GRAFE) zu einem Zentralorgan im Zwischenhirn (Tuber cinereum) geleitet und hier in autonome Impulse umgesetzt die zentralfugal die Verbrennungen im ganzen Körper erhöhen Diese Bahnen verlaufen zu den unteren Halssegmenten Werden diese durchschnitten so werden die Tiere ebenso wie bei Durchtrennen des Tuber cinereum poikilotherm Werden die oberen Halssegmente durchtrennt so erleichtert nur die physikalische Warmeregulation Diese von KRRITZ und seinen Schülern begründete Theorie der Warmeregulation die früher allgemein akzeptiert wurde ist in neuerer Zeit von THAYER u 1 (Lit bei THAYER) heftig angegriffen worden Im Kapitel Fieber wird auf diesen ganzen Fragenkomplex näher eingegangen werden

Daß diese am Tier erzielten Befunde auch für den Menschen gelten zeigen die traurigen Beobachtungen bei schweren Schußverletzungen von unterem Halsmark und oberem Brustmark wie ich selbst und andere sie im ersten Weltkrieg in vorderen Lazaretten gemacht haben Sie waren ganz analog unseren Tierversuchen Die chemische Warmeregulation ist mit der Fieberfähigkeit verbunden denn Halsmarktiere verlieren auch diese während sie bei oberer Brustmark durchschneidung erhalten bleibt Es scheint sich also um identische Nervenbahnen zu handeln

Bei der chemischen Warmeregulation spielen auch endokrine Organe insbesondere die Schilddrüse eine wichtige Rolle wie der W Basedow zeigt Notwendig ist allerdings die Schilddrüse für die Warmeregulation nicht (GRAFE u vON REDWITZ) Die Rolle der Hypophyse auf diesem Gebiete ist vorläufig noch ungenügend bekannt Das gleiche gilt für die Nebennieren

Der Einfluß des tropischen und arktischen Klimas auf die Wärmeproduktion ist auffallenderweise sehr gering und zum Teil noch umstritten Nur LINDHARD fand große Unterschiede zwischen arktischem Sommer und Winter Im übrigen zeigt von nicht ganz einwandfreien Untersuchungen abgesehen das recht große Zahlenmaterial besonders für die Tropen (Lit bei DE BOIS) nur Abweichungen von  $+15^{\circ}$  gegenüber den BEVEDICT HARRISCHEN Zahlen Genügende Untersuchungen an Einzelindividuen unter den verschiedensten klimatischen Verhältnissen liegen bisher m W noch nicht vor Es ist immer zu bedenken daß zwischen  $+15^{\circ}$  und  $-15^{\circ}$  eine Spannweite von  $30^{\circ}$  liegt

Wassergehalt der Luft und Luftströmung spielen für den Umsatz keine sichere Rolle Luftdruckherabsetzung d h Verminderung der  $O_2$  Zufuhr im Höhenklima führt zu einer meist mäßigen Steigerung der Verbrennungen die mit der Höhe wächst Im einzelnen auf diese Dinge die für die Aviatik eine große Rolle spielen kann hier nicht eingegangen werden da sie über den Rahmen dieses Werkes hinausführen Die Verhältnisse beim Fohn liegen sehr kompliziert (vgl darüber DE BUDDER u 1)

### b) Der Einfluß der Nahrungszufuhr

Gegenüber dem geringen oder fehlenden Einfluß der umgebenden Atmosphäre handelt es sich bei der Nahrungszufuhr meist um große deutlich faßbare Aus schläge

Sie wirken im Sinne einer Steigerung und sind mit Sicherheit nur unter ge loel erten Grundumsatzbedingungen d h bei absoluter Muskelruhe und in kleinen Zeitabschnitten nach der Nahrungsaufnahme zu erkennen In 24stündigen Ver suchen treten sie manchmal nur undeutlich in die Erscheinung Für die Klinik haben die Belastungsuntersuchungen mit genau dosierter Nahrungszufuhr manch mal ein gewisses diagnostisches und therapeutisches Interesse Die Verarbeitung der Nahrung im weitesten Sinne (Nahrungsaufnahme motorische und chemische Verdauung Resorption intermediäre Umsätze vermehrte Kreislaufarbeit usw)

zwingen den Organismus zu vermehrter Arbeitsleistung. Die Nahrung übt eine dynamische Wirkung aus (RUBNER). Diese ist am größten in den ersten 1—2 Std nach der Mahlzeit, klingt dann allmählich mehr oder weniger rasch ab, so daß nach 8—10 Std gewöhnlich die Nuchternwerte wieder erreicht sind. Manchmal nach sehr großen Nahrungszuführungen werden sie sogar unterschritten.

Dieser dynamische Effekt ist abhängig von der Art der Ernährung. Er ist weitaus am größten beim Eiweiß (spezifisch dynamische Wirkung, PUNNET). Das Ausmaß schwankt auch beim normalen, ausreichend ernährten Menschen recht beträchtlich. Nach den umfassenden Untersuchungen von BENEDICT u. CARPENTER zwischen  $11-22^{\circ}$  Steigerung in den ersten 5—6 Verdauungsstunden. Als brauchbaren Mittelwert möchte ich für die ganze Verdauungsperiode die Zahl 20% annehmen oder ausgedrückt in Calorien gegenüber dem Brennwert der zugeführten Nahrung  $15^{\circ}$  d. h. um diesen Betrag vermindert sich der Nutzwert der Eiweißnahrung ganz abgesehen von den Resten in den nicht gasförmigen Ausscheidungen (Stuhl und Urin). Setzt man diese approximativ mit in Rechnung, so läßt sich sagen, daß der Nettowert der Eiweißnahrung ca. 80% der Bruttoszufuhr ausmacht. Damit wird das Eiweiß als Kraftspender zum unökonomischen Nährstoff. Aber gerade diese Eigenschaft empfiehlt ihn bei solchen Krankheiten, bei denen wir diese Wirkung brauchen, ganz besonders z. B. bei der Fettsucht.

Die Ursachen dieser starken Stoffwechselwirkung sind auch heute noch nicht ganz geklärt, obwohl eine außerordentlich große Anzahl von Untersuchungen dieser Frage gewidmet sind (Zus. bei LUSK, GRAFE, BODDY u. PROCTOR, LANG u. RANKE). Sicher ist nur das eine, daß die Ursache der spezifisch dynamischen Wirkung die Aminosäuren sind, die für sich isoliert gegeben in wechselndem Maße die Verbrennungen steigern (vgl. LUSK). Die älteren Theorien von VOLT (Plethora Theorie), RUBNER (Transpositions Theorie, Zucker und Harnstoffbildung) und ZUNTZ (Verdauungsarbeit) können wohl heute als zum großen Teile überholt gelten, wenn auch in allen ein gewisser richtiger Kern steckt (Zus. bei E. GRAFE).

Die Aminosäurentheorie von LUSK (Zus.) haftet zu sehr an der Oberfläche, denn sie läßt die entscheidende Frage auf, welche Weise die Aminosäuren stoffwechselsteigernd wirken, offen. In Betracht kommen der Desaminierungsvorgang als solcher, eine Reizwirkung der entstehenden oder sich umwandelnden  $\text{NH}_2$ -Gruppe oder die Verbrennung bzw. Umwandlung des desaminierten Restes (Ketosäuren). Ich selbst sowie LUNDGAARD, TERROINE u. a. (lit. bei E. GRAFE) nahmen ursprünglich an, daß die freiwerdende  $\text{NH}_2$ -Gruppe den Stoffwechselreiz entfaltet, da die Stoffwechselsteigerung durch die Aminosäuren unabhängig vom Brennwert und N-Gehalt pro 1 g N annähernd konstant ist und den gleichen Wert wie beim Fleische hat und weil Ammoniaksalze allein den Stoffwechsel erhöhen. Umfassende Untersuchungen, die OBERDISSE auf meine Veranlassung durchführte, sprechen aber gegen eine Reizwirkung, jedenfalls von Ammoniak, da Ammoniaksalze weder bei der isolierten Leber noch bei der isolierten Niere im Herz-Lungen-Präparat den Sauerstoffverbrauch steigern. Der Desaminierungsvorgang als solcher geht zwar nach OBERDISSE mit einem gewissen vermehrten  $\text{O}_2$ -Verbrauch im isolierten Organ einher, aber er ist zu geringfügig, um zahlenmäßig ins Gewicht zu fallen. Wichtig ist für die Theorie der spezifisch dynamischen Wirkung die kürzlich mitgeteilte Feststellung von L. LOEWY (1934), daß bei Menschen mit schwerem Leberschaden eine spezifisch dynamische Wirkung nicht auftritt. Er schließt daraus auf die entscheidende Bedeutung der Desaminierung der Aminosäuren für die Genese des dynamischen Vorgangs.

Da bei der intravenösen Verabreichung von Aminosäuren die Ammoniakkurve im Blute annähernd parallel zum Ablauf der spezifisch-dynamischen Wirkung ansteigt und abfällt, so spricht sehr viel dafür, daß die N-freien Substanzen die

## Die Nahrungsmittel als Kraftspender

Stoffwechselsteigerung hervorrufen wobei es offenbleibt ob dies durch direkte Verbrennung oder auf dem Umwege über Zuckerneubildung an die schon RUBNER dachte geschieht Ist die Annahme von der entscheidenden Bedeutung des desaminierten Aminosäurerestes für die spezifisch dynamische Wirkung des Eiweißes richtig so mußten diese freien Substanzen die Ketosäuren den gleichen Reiz entfalten wie die entsprechenden Aminosäuren Bei der durchströmten Niere wirkt tatsächlich die Brenztraubensäure ähnlich stoffwechselsteigernd wie die entsprechende Menge Alanin (OBERDISSE) bei parenteraler Zufuhr in Patten versuchen war die Wirkung sogar etwas größer Die parenterale Zufuhr in Patten etwas unphysiologisch sind so mußten sie durch orale ergänzt werden aber leider lassen sich solche wegen der toxischen Wirkung der Ketosäuren nicht durchführen Das Resultat der bisherigen Versuche ist immerhin der Nachweis daß die spezifisch dynamische Wirkung des Eiweißes der Hauptsache nach durch den desaminierten Aminosäurerest bedingt ist wobei es offenbleiben muß wie weit die Keto-säuren selbst als Peiz wirken oder ihr Ab- und Umbau im Körper von mehreren Autoren festgestellten Widersprüche zwischen den mit Sicherheit und so daß eine allseitig befriedigende Aufklärung dieses merkwürdigen Ernährungsproblems noch nicht erfolgt ist Der Hauptsitz der vermehrten Verbrennungen ist die Leber aber sicher ist auch die Niere beteiligt (OBERDISSE) während Muskulatur und Lungen anscheinend unbeeinflusst bleiben

Zur der primären spezifisch dynamischen Wirkung des Eiweißes tritt bei sehr stärker fortgesetzter Fütterung mit die-chem Nährstoff nach RUBNER noch eine sekundäre doch soll auf diese erst später eingegangen werden

Die spezifisch dynamische Wirkung des Eiweißes ist beim gesunden und den meisten kranken Menschen ziemlich die gleiche Aber es gibt dabei Ausnahmen die von physiologischer und diagnostischer Bedeutung sind Sie betreffen einmal abnorme Ernährungszustände wie Hunger und Fettsucht ferner inkretorische Störungen Bei den letzteren weichen die Befunde und Beurteilungen von einander ab Während in Deutschland meist angenommen wird daß die spezifisch dynamische Wirkung bei hypophysären Insuffizienzen meist herabgesetzt ist wird das in Amerika geleugnet (vgl. Du Bois) Jedenfalls kann von einer Gesetz-mäßigkeit hier nicht die Rede sein Auch bei Schilddrüsenerkrankungen und im Fieber und fieberilem Infekt sind die Ergebnisse zu inkonstant um diagnostisch verwertet zu werden allerdings sind die Untersuchungen nur sehr spärlich Die Prüfung als solche ist sehr einfach Nach Feststellung des Grundumsatzes werden 200 g Fleisch gegeben und dann werden stündlich während 6—8 Std Sauerstoffverbrauch und eventuell auch Kohlensäurebildung verfolgt Die dynamischen Werte für die beiden anderen Nährstoffe sind bei mittleren Mengen von 100 bis 200 g nur sehr gering

Bei Zucker	4—6%
bei Polysacchariden	5—9%
bei Fett	2—4%
bei Eiweiß	20%

ihres Brennwertes nach RUBNER gegenüber 20% bei Eiweiß  
Fett ist also der ökonomischste Nährstoff und daher vor allem für die Mas-  
brauchbar

Für die gewöhnliche gemischte Kost kann im allgemeinen ein Nettowert des Caloriengehaltes von 90—92% angenommen werden Bei der fast eiweißfreien Ernährung liegen die Zahlen wohl noch etwas höher Die durch Nahrungszufuhr entstandene Mehrung der Wärmebildung geht dem Körper im allgemeinen verloren Sie kann aber wie RUBNER gezeigt hat in den Dienst der chemischen Wärmeregulation treten

## c) Der Einfluß der Muskeltätigkeit

Sind die Stoffwechselsteigerungen aus klimatischen bzw. wärmeregulatorischen Gründen nur recht geringfügig und bei der Nahrungszufuhr auch nur von mittlerem Ausmaß, so können u. bei vermehrter Muskeltätigkeit außerordentlich hohe Beträge von Hunderten von Prozent erreichen.

Bei der Muskelkontraktion sind nach MAYERHOF HILL u. a. (Lit. bei ATZLER) 2 Phasen in dem hier entscheidenden Kohlenhydratumsatz zu unterscheiden: eine anoxybiotische und eine oxybiotische. In der ersteren entsteht aus den Kohlenhydraten Milchsäure; in der zweiten wird ein Teil der Milchsäure unter  $O_2$ -Verbrauch zu  $CO_2$  und  $H_2O$  verbrannt. Je intensiver die Muskeltätigkeit, desto größer der Sauerstoffverbrauch. Möglicherweise werden außer den Kohlenhydraten auch noch andere Stoffe bei diesem Vorgang oxydiert. Die alte von LIEBIG zuerst aufgestellte, dann von PFLUGER sehr stark verfochtene These, daß das Eiweiß die Quelle der Muskelkraft ist, läßt sich heute nicht mehr aufrecht erhalten, wenn ich auch mit ZUNTZ der Ansicht bin, daß wahrscheinlich außer Kohlenhydraten auch Eiweiß zur Verbrennung kommt. Bei Fettverbrennung verschlechtert sich der Nutzeffekt der Arbeit um 10–15% (KROGH u. LINDHARD). Die geringe Muskeltätigkeit beim bequemen, möglichst entspannten Sitzen erhöht schon den Grundumsatzwert um 1–10%. Beim Stehen sind es je nach Anspannung der Muskulatur schon 20–30%. Gehen auf ebener Erde verzehnfacht diese Zahlen und Erhöhungen von 500–700% finden sich beim Bergsteigen, vor allem ohne Training, während Übung calorien sparend wirkt.

Es ist verständlich, daß es außerordentlich schwer, ja geradezu unmöglich ist, genaue Angaben über die Stoffwechselerhöhungen im gewöhnlichen Leben ohne eigentliche Körperarbeit zu geben.

Für das Studium einer genau dosierten Arbeit empfehlen sich Ergometer wie sie GARTNER, ZUNTZ, BENEDICT, KROGH u. a. (Lit. bei BENEDICT, EDMES und ATZLER) angaben. Da die Meterkilogramme von den entsprechenden Apparaten angezeigt werden oder sonst bekannt sind und die Steigerung der Verbrennungen durch den Respiration- oder Calorimeterversuch bestimmt wird, so ist nicht nur das Ausmaß der Oxydationssteigerung, sondern da 1 Cal = 427 mkg entspricht, auch deren Nutzeffekt bekannt. Im Idealfalle würde er 100% betragen, d. h. der gesamte Aufwand über den Grundumsatz hinaus wurde quantitativ in Arbeit umgesetzt. Leider ist das aber nicht der Fall. Der mechanische Nutzeffekt der Arbeit beim gesunden, geübten, nicht ermudeten Menschen beträgt im Durchschnitt nur 20 bis 30%, wobei es nötig ist, nicht nur die Stoffwechselsteigerungen während der Arbeitsperiode, sondern auch deren mehr oder weniger rasches Abklingen auch in der anschließenden Ruheperiode mit zu berücksichtigen. Bringt man theoretisch in Abzug, daß nicht nur die Arbeitsmuskeln, sondern auch Herz und Atemorgane in vermehrter Tätigkeit sind, so errechnet sich eine Zahl von maximal 40% für die reine Muskeleistung. Beim nicht geübten, ermudeten, kranken und erst recht beim hinkranken, sinken die Werte erheblich ab. Diese zuerst von F. HRAUS festgestellte Tatsache veranlaßte ihn, die Ermüdung als ein Maß der Konstitution anzusehen.

Leider ist der Einfluß der Muskelarbeit bei Kranken bis heute noch relativ wenig untersucht (Lit. bei DU BOIS). Allerdings sind prinzipiell neue Gesichtspunkte dabei kaum zu erwarten.

Der nicht in Arbeit umgesetzte Mehrverbrauch, d. h. etwa 70–80%, im günstigsten Falle gehen dem Körper als nicht weiter nutzbare Wärme verloren. Ist sie sehr groß, so kann sie sogar zu einer Steigerung der Körpertemperatur führen.



Nach WACHOLDER steigern sich Grundumsatz und Arbeitsumsatz nicht additiv sondern es finden im G U durch Vasoconstriction in Leber Niere Darm und vielleicht noch anderen Stellen Einsparungen statt. ARTZLER gibt auf Grund fremder und eigener Untersuchungen folgende Angaben (vgl. Tab. 8) für die stündliche Mehrproduktion an Calorien für die verschiedenen Berufsarten an wobei E der Ruheumsatz ist der sich aus Erhaltung der Körpertemperatur und Erhaltung von Atmung Herz Darm und Drüsentätigkeit zusammensetzt und als während der Untersuchungsperiode konstant angesehen werden kann.

Tabelle 8. Calorienaufwand für verschiedene körperliche Arbeit (nach ARTZLER)

Beruf	Cal Std. nach Abzug von E	Beruf	Cal Std. nach Abzug von E
Schneider	45	Maler	143—148
Schreiber	44 I	Schreiner	116—164
Lithograph (sitzend)	52 7	Steinhauer	286—319
Zeichner (stehend)	73 I	Holzsager	370—406
Buchbinder	81,5	Hundsherrn	4—33 4
Mechaniker	9—3	Maschinengärtnern	24—49 6
Schuhmacher	7—122	Waschfrau	124—214
Metallarbeiter	13—145	Aufwartefrau	81—157

Auch diese Zahlen gelten nur für gesunde nicht ermüdete geübte Arbeiter die ihre Tätigkeit mit einem Minimum von Muskelanstrengung ausüben. Auch hier macht sich natürlich der ökonomische Effekt des Trainings das die Zuhilfenahme von anderen nicht unbedingt für die Arbeit nötigen Muskeln vermieden geltend.

Weiteres Zahlenmaterial findet sich bei RÜBYER, LEHMANN u. Mitarb. u. a. (Lit. bei LANG RANKE).

Für sportliche Betätigung forderte RÜBYER 1173 zusätzliche Calorien. Sie gelten aber wohl nur für eine mittelmäßige sportliche Betätigung. Für intensiveres länger dauerndes sportliches Training sind wohl mindestens 2—3000 Calorien erforderlich. Für Dauerleistungen ist der Verbrauch noch erheblich höher. So hat z. B. CASPARI beim Dauermarsch Dresden Berlin für den Sieger sogar 11000 Calorien als täglichen Gesamtverbrauch berechnet.

Im Anschluß an eine sehr intensive Sportleistung kommt es häufig hinterher zu kompensatorischen Stoffwechselstörungen wie mein früherer Mitarbeiter MARK bei manchen Siegern der olympischen Wettspiele in Amsterdam 1920 nach dem Kampfe feststellen konnte.

Schließlich interessiert noch der Einfluß der Ernährung auf die Arbeitsleistung. CATCAPT und BURXETT fanden bei einer Arbeitsleistung von 25000 kgm bei eiweißreicher Kost einen geringeren Anstieg der Verbrennungen als bei eiweißfreier Diät. Andererseits vermochte der Vegetarianer C. POSE selbst im Eiweißminimum trotz seiner 67 Jahre sogar das Matterhorn ohne Erschöpfung zu besteigen. Im allgemeinen führt intensive Mähdarbeit nicht zu Eiweißverlusten (vgl. vor allem LUSK) es gibt aber da sichere Ausnahmen insbesondere kommt es häufig zu Steigerungen der Abnutzungsquote. FURBER nahm ursprünglich an, daß die spezifisch dynamische Nahrungswirkung nicht in den Dienst der Arbeitsleistung gestellt wird sondern sich zu dem entsprechenden Calorienaufwand addiert. Dies gilt aber nur für Eiweiß und Fette nicht für Kohlenhydrate (ORR u. KURLOCK, RAPPET und KURLOCK zit. bei LUSK).

Anhangsweise sei noch die Frage nach dem Einfluß einer intensiven geistigen Arbeit auf den Gesamtstoffwechsel kurz gestreift. Die zahlreichen diesem Problem gewidmeten Untersuchungen differieren erheblich in ihren Resultaten (Lit.

und Diskussion bei BEVEDIKT und GRAFT) Den methodisch zuverlässigsten Versuch läßt sich immerhin entnehmen daß die geistige Arbeit nur eine sehr minimale unter 5% gelegene Steigerung der Verbrennungen hervorruft Der Volksmund sagt mit Recht: Sorge zehrt Meist bezieht sich das allerdings auf das Darmederhegen von Appetit und Schlaf aber es kommt auch zu sicheren Stoffwechselsteigerungen wie GRAFE mit TRAUMAN und MATER in Hypnoseversuchen unter Grundumsatzbedingungen zeigen konnte In diesen führte die Suggestion schwerster seelischer Traumen (Carcinom Erblindung Brandkatastrophe Verlust von Vermögen und nächsten Angehörigen usw.) in tiefstem Schlaf mit späterer volliger Amnesie meist zu Stoffwechselsteigerungen bis maximal + 20% In 15 Doppelversuchen wurde sie nur 4 mal vermißt Bei der Suggestion freudiger Affekte war die Steigerung nur sehr gering (4 1% im Durchschnitt) Hinsichtlich der Verhältnisse bei psychischen Erkrankungen sei auf meine zusammenfassende Darstellung verwiesen (GRAFE) Sicher ist hier nur daß Stuporen besonderes schizophrener Genese meist zu Stoffwechselniedrigungen führen

#### 4 Der Calorienbedarf des gesunden Menschen

Die Darlegungen der vorangehenden Kapitel über die Fülle von Einflüssen die im Leben auf den Grundumsatz einwirken machen es verständlich wie außerordentlich schwer es ist den Nahrungsbedarf eines tätigen Menschen im voraus zu berechnen Dieses Versagen der Wissenschaft fällt aber glücklicherweise nicht schwer ins Gewicht da der gesunde Mensch gemäß dem wundervollen Prinzip der Selbststeuerung des Organismus in seinem Appetit das fast unfehlbare Regulativ für die nach Menge und Art für ihn notwendige Nahrungszufuhr besitzt Diejenige Nahrung ist die richtige bei der das Körpergewicht auf normaler Höhe konstant bleibt und eine maximal mögliche Leistungsfähigkeit auf die Dauer erhalten wird Die tatsächlich aufgenommene Nahrung entspricht hier der wirklich notwendigen und ist somit leicht zu ermitteln Unzählige Beobachtungen haben ergeben daß unter normalen Ernährungs- und Lebensverhältnissen das Körpergewicht bei vielen gesunden Menschen viele Jahre sogar Jahrzehnte hindurch konstant bleibt

Für den Nahrungsbedarf an Calorien für den ruhenden nüchternen erwachsenen gesunden Menschen gilt die leicht zu behaltende Zahl 1 Cal pro 1 kg und 1 Std Für Menschen mit vorwiegend sitzender Lebensweise ist ein Zuschlag von 20% (= 1 2 Cal pro Stunde und Kilogramm) für Menschen mit geringer körperlicher Tätigkeit ein Plus von 30—50 (= 1 3—1 5 Cal pro Stunde und Kilogramm) in Rechnung zu stellen Für Geistes- und Leichtarbeiter kommt man somit auf Durchschnittszahlen von etwa 2 400 Cal für Handwerker auf Grund der ATZLERSchen Tabellen auf 2 800—3 000 Cal für Schwerarbeiter auf 4 500—6 000 Cal Bei maximalen sportlichen Leistungen vor allem langdauernden anstrengenden Hochtouren werden auch diese Zahlen oft überschritten

Die Hygienekommission des Völkerbundes nahm einen Minimalbedarf von 2400 Cal pro Tag an Der tatsächliche Verbrauch in Deutschland im Jahre 1937 betrug 3300 Cal pro Kopf der Bevölkerung ganz unabhängig von Alter Geschlecht Beruf und Gesundheitszustand Damals bestanden noch einigermaßen normale Ernährungs- und Lebensverhältnisse und die große Arbeitslosigkeit der früheren Jahre war fast ganz beseitigt

M PÜBNER hat für die verschiedenen Nationen (470 Millionen) den Gesamtverbrauch an Eiweiß Fett und Calorien pro Kopf und Tag berechnet und ist dabei zu folgenden ziemlich nahe beieinanderliegenden Zahlen gekommen (vgl Tab 9)

Als Durchschnittsgewicht ist dabei merkwürdigerweise nur 45—49 kg pro Kopf in Ansatz gebracht. Wenn man die etwas höheren Zahlen für Nordamerika mit PURVER fortläßt, so ergibt sich ein Mittelwert von 84 g Eiweiß, 65 g Fett, 453 g Kohlenhydrat und 2807 Cal. 12,3% der Calorien bestehen aus Eiweiß, 21,5% aus Fett, 66,2% aus Kohlenhydraten. Die Schwankungen bei den einzelnen Völkern Europas

Tabelle 9 Nahrungsmittelkonsum verschiedener Völker (nach RUBNER)

	Proteine g	Fett g	Gesamt calorien Cal
Italien	89	58	2612
Rußland	79	43	2006
Deutschland	88	81	2440
Österreich (vor dem Kriege)	81	57	2820
Frankreich	88	67	2973
England	90	10	2997
Nordamerika	89	127	3308
Mittel	80	68	2606
Japan auf das Gewicht der Europäer gerechnet)	81	29	2083

sind nur gering, für das Eiweiß 79—90 g, für die Calorien 2612—2997. Nur für das Fett mit 43—100 g sind sie erheblich. Japan mit seinem abnorm niedrigen Fettkonsum fällt ganz aus der Reihe heraus. Das den Berechnungen zugrundeliegende Zahlenmaterial stammt aus der Zeit vor 1926. In den folgenden 1—1½ Jahrzehnten ist der Lebensmittelkonsum bei fast allen Völkern, besonders in Deutschland und Amerika, angestiegen.

Bei Kranken kann man mit dem Regulativ des Appetits nicht immer rechnen. Will man seinen Calorienbedarf bestimmen, so ist entweder eine Grundumsatzuntersuchung notwendig oder eine Korrektur des normalen für die entsprechende Krankheit, falls diese mit Abweichungen einhergeht. Zu dem so festgestellten Grundumsatzwerte ist bei Bettlägerigen ein Zuschlag von 20%, bei Kranken außerhalb des Bettes je nach dem Ausmaß ihrer Motilität von 30—50% vorzunehmen.

Alle die angeführten Zahlen sind natürlich nur Durchschnittswerte; die für die Einzelperson mit einer Fehlerbreite von mindestens + 10% gelten mögen, aber sie sind eine genügend Grundlage für die Calorienzubereitung sowohl bei gesunden wie bei kranken Menschen.

## Literatur

### 1 Zusammenfassende Darstellungen

BARKER F. B. Endocrinology and metabolism 5 Bände. New York und London 1931—32.  
BENEDICT G. F. and A. CAPPENTER. Carneg Inst. of Washington Publ. Nr. 126 (1910). —  
BETHE A. G. v. BERGMANN G. EMBDEN u. A. ELLINGER. Handb. d. normalen u. pathol. Physiol. Bd. V. Abschnitte von RUBNER, BORNSTEIN u. HOLM, BESTRAM u. BORNSTEIN.  
RUBNER GROSSER GRAFE BORNSTEIN (1926). — Bd. III. T. 3. ISEVICH und FREUND. Berlin.  
Springer 1928. — DU BOIS E. F. Basal metabolism in health and disease 3. Aufl. Philadelphia Lea u. Febiger 1936. — BOOTHBY and SANDIFORD. Determination of the basal metabolism rate. Philadelphia Saunders & Co. 1920.

DUNCAN G. C. Diseases of metabolism 2. Aufl. Philadelphia u. London Saunders & Co. 1947.

GAUTIER CL. et R. WOLF. Le métabolisme basal. Paris. Dom & Cie 1929. — GRAFE E. Die pathologische Physiologie des Gesamtstoff- und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen. Er. Physiol. H. 21 S. 1 (1923). — Monographie München. J. F. Bergmann 1923.

HARRIS J. A. and F. G. BENEDICT. A biometric study of basal metabolism in man. Carneg Inst. of Washington Publ. Nr. 279 (1919). — HELMERICH E. Der Kraftstoffwechsel des Kindes. Wien 1927.

KESTNER O u H W KNIPFING Die Ernährung des Menschen 3 Aufl Berlin 1928 — KNIPFING H W Der Grundsatz und eine klinische Bedeutung Berlin Springer 1927  
Erg inn Med 31 1 (1927) — KROGH A The respiratory exchange of animals and man  
London Longmans Green & Co 1916

LANG K u O F RANKE Stoffwechsl und Ernährung Berlin Göttingen Heidelberg  
Springer 1930 — LANG K u F SCHN Die Ernährung Physiologie Pathologie Therapie  
mit Beiträgen von DEAN DIEMER FRIEDRICH JÜRGENS KOLLER KERNER LEHN  
HARTZ MELLINGHOFF NITSCHKE VANTZ Berlin Göttingen Heidelberg Springer 1930  
Lo Stato attuale delle Conoscenze sulla Nutrition Peale Acad d'Italia 7 Congresso di  
Scienze fisiche matematiche nazionali (1930) 10 Rom (1939) — Lusk G The elements of the  
science of nutrition 4 Aufl Philadelphia u London Saunders & Co 1928

MULLER E Stoffwechsel und Ernähr im alteren Kinder In PFANDLER u SCHLOSS  
MANNS Handb d Kinderheilk 3 Aufl 1923

NIEMANN A Der respiratorische Gaswechsel im Säuglingsalter Erg inn Med 11 32  
(1913) — NOORDEN C von Handb der Pathol d Stoffwechsels Berlin Hirschwald 1907  
NOORDEN C von u H SALOMON Handb d Ernährungslehre Bd I Berlin Springer  
1930

OPPENHEIMER C Handb d r Biochemie des Menschen und der Tiere 2 Aufl Bd 6  
und Ergänzungswerk Bd II Abchnitte von ARON u KLINKE LOEWY ZUNTZ TIGERSTEDT  
von WENDT LEHMANN u GRAFE Jena Fischer 1934

RUBNER M Biolog Geetz im Haushalt der Natur Marburg (1887) — Die Gesetze des  
Energieverbrauchs bei der Ernährung Leipzig u Wien Deuticke (1901) — Kraft und Stoff  
1909

TERBOINE F F et C ZUNTZ Le metabolisme de base Paris Press Univ de France  
1930 — THANNHAUSER S J Lehrbuch le Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten  
München J F Bergmann 1929 — TIGERSTEDT R Die Physiologie des Stoffwechsels In  
NAGEL Handb d Physiol d Mensch n Bd I Braunschweig 1909

UMBER F Ernährung u Stoffwechselkrankheiten 3 Aufl Berlin u Wien Urban u  
Schwarzenberg 1930

VORZ C von Physiologie d Stoffwechsels In HERMANN'S Handb der Physiologie 1896

## II Einarbeiten

ATZLER H Körper und Arbeit Handb d Arbeitsphysiol Leipzig G Thieme 1930  
BENEDICT F G and TH CARPENTER USA Depart of agric offic of experim Stat  
Bull 205 (1909) — BENEDICT F G and I CATHCART Muscular work Carneg Inst Publ  
Nr 187 1913 — BENEDICT F G and EMMER Amer J Physiol 39 3 (1915) —  
BENEDICT F G and F TALBOT Carneg Inst Publ Nr 201 (1914) — BENEDICT F G  
and TH M CARPENTER Food ingestion and Energie Transformations with special reference  
to the stimulating Effects of Nutrients Carneg Inst Publ Nr 261 (1918) — BENEDICT  
F G Beschreibung der verschiedenen Modelle von Stoffwechselapparaten In ARBER  
HOLDENS Handb der biol Arbeitsmethoden 3 3 Berlin u Wien Urban u Schwarzenberg  
(1936) — BERGMANN G von u M CASTEL Z exper Path u Ther 10 1 (1910) — BERNHARDT H  
Verh dtsch Ges inn Med 36 3 (1931) — BICKENBACH O Dtsch Arch  
klin Med 14 23 (1939) — BLEIBTREU M Pflügers Arch 34 (1901) — BOHR CHR  
u HENRIQUES Arch f Physiol (1891) — BOHNEKAMP H u Mitarb Pflügers  
Arch 34 40 63 79 100 130 (1931) — BOHNEKAMP H Erg Physiol 34 948 (1931) —  
BRONDEL W u KOPFHAMMER u J TRAUER Pflügers Arch 9 1, 7 (1934) — BRODY  
Annual Rev Biochem 3 293 (1934) — BRODY and BROOKS Univ of Missouri  
Agricult Exper Stat Bull 193 (1933)

CASPARI W In OPPENHEIMERS Handb d Biochem IV 1 H 804 (1911) — CATHCART E P The Physiology of Proteinmetab London Longmans Green & Co 1921 — CONNOR O J Arch f Physiol 67 (1919) — CROFT C Endocrinology 14 1 (1939) — BER  
Physiol 110 373 (1940)

EICHHOLZ F Lehrbuch d r Pharmakologie 5 Aufl 1939 Berlin Göttingen Heidelberg  
Springer 1930

FROEWEIN I u G HARBERT Klin Wochr 1913 36 S 73  
GESSLER Pflügers Arch 30 30 (1930) — Erg Physiol 27 185 (1933) — COLL  
WITZER MEIER CL u Mitarb Pflügers Arch 31 68 (1936) 31 63 (1938) — GREMER H  
Arch exper Path u Pharmacol 119 609 (1933) — GRAFF F u O TRACHMAN Jbl  
Neur (Orig) 6 237 (1930) — GRAFF F u O REDWITZ Z Physiol Chem 119 1 (1930)  
GRAFF F Probleme der Gewebstumung Dtsch u Wchr 11 16 — GRAFF F u K  
MAYER Zbl Neur (Orig) 34 47 (1933) — GRAFF F Der Einfluss intensiver geistiger Arbeit  
Handb d r norm u path Physiol Fl V 3 193 Berlin Springer 1930 — GRAFF F

u E GRÖNTHAL Klin Wochr 1929 1013 — GRAFE E Spezifisch dynamische Wirkung  
In OPPENHEIMERS Handb der Biochemie 2 Aufl Ergänzt Werk 2 Bd S 899 (1931) —  
GRAFE E Die nervöse Regulation des Stoffwechsels In OPPENHEIMERS Handb der Biochemie  
2 Aufl Bd 1 1934 u Ergänzt Werk Bd 3 1935 — GRUNTHAL E A MCHUR  
LAND u F STEINLE Arch exper Path u Pharmacol 14 3 (1929)

HARRIS A and I G BENEDICT Carnegie Inst Washington Publ Nr 2,3 1919 —  
HELMFRIED H Der Grundumsatz im Kindesalter Erg inn Med 3 604 (1929)

KNIPFEN H W Munch med Wochr 1921 17 — Dtsch Arch klin Med 14 1  
(1924) — KRAUS F Die Ernährung als ein Maß der Constitution Bibl med Abt D 1 J  
3 Th Hasel G Fischer 1897 — KRAUT H G LEHMANN u H BRAMSEL Z Arbeitsphysiol  
10 440 (1930) — KROGH A and J LINDHARD Biochemie J 14 290 (1920) —  
KROGH A Wien klin Wochr 1922 290

LAPOINTE A et P S DE LAPLACE Académ des Science 3,9 1760 — LÉFÈVRE J  
Chaleur animale et bioénergétique Paris Masson C Co 1911 — LESSER F J Das Leben  
ohne Sauerstoff Erg d Physiol 5 2,3 1908 — LINDHARD J Scand Arch Physiol 28  
11 (1912) — LOEWEL F Z inn Med 9 1147 (1904) — LORRY A In OPPENHEIMERS  
Handb der Biochemie Ergänzt Bd 2 212 1913

MAGNUS LEVI A u FALK Arch f Anat u Physiol (Physiol Abt) Suppl 314 (1909)  
MAGNUS LEVI A Pflügers Arch 103 (1894) — Die Physiologie des Stoffwechsels In v  
NOORDENS Handb d Pathol d Stoffw 2 Aufl 11 5 1 1906 — MARK E Z Arbeitsphysiol  
2 129 (1923) — MISSIRO VINCENZO FERLBERO u PAWLAK Z Arbeitsphysiol  
10 61 (1930)

NOELL W u V SCHNEIDER Pflügers Arch 2 9 3 (1933)

OVERBESSE K u MITARBE Arch exper Path u Pharmacol 14 109 (1927) — Z exper Med  
10 3,4 (1933) 101 104 (1933) 16 11 (1910) — Klin Wochr 1947 H 5,6/8 S 6,9

PFAUNDLER M Z Kinderheilk 14 1 (1916) — Pflügers Arch 188 273 (1921) — PRU  
GER F I W Die teleologische Mechanik der lebendigen Natur Bonn Cohen 1877 Pflüger  
Arch 1 (1877) und Münster Bonn Cohen (1877)

REIN H Ges der Wissensch zu Göttingen Mathem physik Klasse Neue Folge 3 Bd  
Nr 13 9 1909 1933 — Einführung in die Physiol d Mensch u 4 Aufl S 147ff Berlin  
Springer 1941 — Ges d Wissensch zu Göttingen Mathem physik Klasse S 91 1945 —  
POSE C Schweiz med Wochr 1931 13 — Z exper Med 64 572 (1934) — REIN H M  
Die Ernährung des Menschen mit besonderer Berücksichtigung der Ernährung bei Leibes  
übungen Berlin Springer 1925 — Sitzungsber preuß Akad d Wiss 334 1926 — CALONEN  
bedarfs Handb der norm u path Physiol Bd 4 S 139 Berlin Springer 1929 — REIN H  
Die Grundriss einer Meteorologie des Menschen (Wetter und Jahreszeiten einflüsse) 3 Aufl  
Berlin Göttingen Heidelberg, Springer 1931

REIN H I Dtsch Arch f klin Med 201 39 (1934) — SPALLANZANI M mon res  
sur la respiration Libres von SEVESTER Genf 1903 — STEINLE F Wien klin Wochr  
1 129 3

THALLER R Der Mechanismus der Wärmeregulation Erg Physiol 41 607 (1939)

WACHOLDER K Pflügers Arch 100 534 (1943) — WARBURG O Erg Physiol 14  
2,3 (1914) — Schwermetalle als Wirkungsgruppe von Fermenten Berlin W Sanner 1943  
WETZLER K R THAUER u K CPERER Z exper Med 10 11 3 (1910) — WIELAND  
H Erg Physiol 10 477 (1921)

### III Die chemischen und physikalisch-chemischen Sonderaufgaben der einzelnen Nahrungsbestandteile

Die bisherigen Kapitel befaßten sich mit der einen Hauptfrage der Nahrung der  
calorischen die dazu dient die zur Aufrechterhaltung von Leben und Leistungs  
fähigkeit notwendige Energie zu liefern In quantitativer Beziehung ist sie zweifellos  
die wichtigste denn mindestens 80% der 3 Hauptnährstoffe Eiweiß Kohlenhydrate  
und Fette dienen diesem Zweck In dieser Aufgabe vertreten sie sich nach  
ROBERTS Isodynamiegesetz gemäß ihrer Brennwerte Daneben aber hat jeder  
dieser Stoffe gemäß seiner chemischen Eigenart Sonderaufgaben die ihn unent  
behrlich machen weil sie hier nicht auswechselbar sind Sie teilen diese mit anderen  
Bestandteilen unserer Nahrung die entweder wie Wasser Salze und Spuren

## Die Sonderaufgaben des Eiweißes und der Eiweißumsatz

elemente überhaupt keine Energie spenden und oder wie die Vitamine die in der Nahrung nur in so minimalen Mengen vorhanden und erforderlich sind daß ihr Brennwert quantitativ gar nicht in Betracht kommt. Wenn einer der zum Leben notwendigen Stoffe fehlt und die auch der mengenmäßig geringste so ist das Leben bedroht und bei längerem Mangel nicht mehr möglich. Das berühmte Minimumgesetz das LIEBIG für die Pflanzen zuerst auf stellte gilt genau so auch für Mensch und Tier.

### 1 Die Sonderaufgaben des Eiweißes und der Eiweißumsatz

Sofern man unter den zum Leben notwendigen Nährstoffen einem einzelnen überhaupt einen Vorrang zuschreiben will steht an Bedeutung obenan das Eiweiß. PFLUGER hat ihn mit Recht den Nährstoff von königlichem Range genannt. In dem Namen Proteine kommt das gleiche zum Ausdruck. Die überragende Bedeutung erhalten die Eiweißsubstanzen durch die Tatsache daß sie Bestandteil und Bildungstoff der lebendigen Strukturen sind an der alle Lebensvorgänge vor allem auch die Oxydationen sich abspielen (WARBURG). Allerdings ist nicht alles Eiweiß in unserem Körper lebendiges atmendes Protoplasmaeiweiß. Es gibt auch ein totes Eiweiß nicht nur in der Nahrung sondern auch als Nährmaterial im Blutkreislauf. Chemisch gesehen sind diese beiden Eiweißarten nicht verschieden und sind auch vielleicht weitgehend identisch wohl aber biologisch. Für dieses nicht lebendige Eiweiß sind die verschiedensten Ausdrücke geprägt nicht organisiert Eiweiß (PFLUGER), Vorratseiweiß (RUBNER), Reserveeiweiß (VON NOORDEN), totes Eiweiß (FRANKE) und ähnliche mehr. Damit soll gesagt werden daß es ein Eiweiß in der Zelle gibt das nicht Träger der Verbrennungen ist sondern nur als Material dazu dient. Anatomisch-farberisch lassen sich beide Eiweißarten trennen (STUBEL u. a.). Lat. bei (KAFKE) was doch auch chemische Unterschiede nahelegt. Es ist früher viel darüber diskutiert worden ob das oxydierte Eiweiß zuerst Protoplasmaeiweiß geworden sein muß (PFLUGER) oder ob in erster Linie bei konstantem Protoplasma bestehendes totes Eiweiß zersetzt wird (VOIT). Auch heute noch gehen die Ansichten auseinander. Überwiegend wird meines Erachtens mit Recht VOIT zugestimmt weil er die einfachste Erklärung gibt. Eine definitive Entscheidung zu treffen wird allerdings auch mit den modernsten chemischen Methoden der radioaktiven Molekülkennzeichnung im Sinne SCHÖNHEIMERs kaum gelingen.

Seit den grundlegenden Untersuchungen von E. FISCHER u. a. ist das Eiweißproblem schon lange weitgehend ein Aminosäurenproblem geworden und erst auf diese Weise ist es möglich gewesen tiefer in den intermediären Umsatz dieses Nährstoffes einzudringen. Trotzdem verlangt es die historische Gerechtigkeit festzustellen daß die für die Ernährungsfragen wichtigsten Befunde schon früher als man für diese Probleme das Eiweiß noch als etwas Ganzes betrachtete erhoben wurden. Sie seien daher auch zuerst besprochen. Die beziehen alle auf die Bestimmungen in Ein- und Ausfuhr der sogenannten N Bilanz wobei angenommen wird daß die Eiweißmenge  $N \times 6,25$  ist was natürlich nicht ganz zutrifft. Die N Bilanz umfaßt auf der einen Seite den N Gehalt der Nahrung auf der anderen die N Verluste im Stuhl und Harn eventuell noch für besondere Fragestellungen solche im Schweiß.

Für die Frage des Eiweißbedarfes und der nicht vertretbaren Sonderaufgaben der Proteine ist entscheidend die Feststellung der Menge die auch dann einge-schmolzen wird wenn diese Stoffe nicht zur Calorienproduktion wie gewöhnlich herangezogen werden. Wie das Material einer Maschine durch dauernde Inbetriebhaltung abgenutzt wird so verbraucht auch der Lebensprozeß dauernd lebendiges

### 34 Die chemischen u phys chem Sonderaufgaben der einzelnen Nahrungsbestandteile

Die zur Bildung von 1 g Plasmaeweiß benötigte Menge Nahrungseweiß beträgt bei Serumweiß selbst 2 g bei Cerealien 2,7—4 g bei Muskel oder Lactalbumin 3—6 g bei Leber Casein und Herzmuskel 6,6—8 g bei Lachmuskel sogar 15 g die (Tab 64 von LANG RÄNKE Z) Hier wurden die Verhältnisse also gerade zu umgekehrt liegen wie in der obengenannten Wertigkeitsskala weil die länger erscheinen nur daher die Aufgaben von E A WECHE und G GOETTSCH die folgende Werte für das Vermögen zur Plasmaeweißbildung angeben 77 für Eiereiweiß 59 für Muskeleiweiß 56 für Lebereiweiß und 48 für Casein wenn Serumweiß selbst als 100 angesetzt wird

Mit einer anderen Methode untersuchte ACHERLS die gleiche Frage Testobjekt waren für ihn die motorischen Funktionen des Zentralnervensystems gemessen an der Aktivität von Ratten wie sie im Sauerstoffverbrauch zum Ausdruck kommt Cysen = 100 gesetzt ergibt sich für pflanzliches Eiweiß (Aleuron-Gladin) kommt 71 bei MacCOLLUM kam bei großen wachsenden Ratten zu ähnlichen Zahlen wie THOMAS Milcheiweiß das sich am besten zur Aufzucht eignet = 100 gesetzt bei Zähl 30 uns mit den Zahlen von THOMAS ungefähr übereinstimmt

Auch MacCOLLUM hat bei großen wachsenden Ratten zu ähnlichen Zahlen wie THOMAS Milcheiweiß das sich am besten zur Aufzucht eignet = 100 gesetzt bei Zähl 30 uns mit den Zahlen von THOMAS ungefähr übereinstimmt

Material (Patte) bei MITCHELL und HAMILTON = 75 von Cerealien (Weizen Reis Mais) 50 von Leguminen (Erbsen Bohnen) = 20 Neues ähnliches Zahlen PLÄGER hat für Menscheneiweiß ein Minimum von 3 g für Kartoffel eiweiß ein nur wenig höheres von 39 g berechnet Für Broteiweiß wird von THOMAS 81 g angegeben Die Ursachen der Differenzen liegen wie nachher noch auszuführen ist an dem quantitativen oder qualitativen ungenügenden Gehalte an Aminosäuren

EDELSTEIN und LANGSTON machten ähnliche Versuche wie THOMAS auch beim Säugling und fanden dabei eine auffällige Überlegenheit des Frauenmilcheiweißes gegenüber dem Kuhmilcheiweiß

Die Unmöglichkeit die Abnutzungsquote selbst mit hochwertigem Eiweiß zu decken ist verständlich Schon PLÄGER hat darauf hingewiesen daß das in den Saftstrom gelangende Nahrungseweiß so rasch zersetzt wird daß der Körper für den Rest des Tages doch sein körpereiweiß angreifen muß und zwar um so mehr je weniger vollwertig das zugeführte Eiweiß ist Durch dauernde Verfütterung kleinster Mengen Tag und Nacht läßt sich die Extrainschmelzung auch tat sächlich etwas weiter herabdrücken (THOMAS) noch größer wie vielleicht der Effekt wenn man eine Diuertropfinfusion der in ihre Aminosäuren aufgespaltene Eiweißkörper vornehmen würde

Schließlich sei noch erwähnt daß C POSE und R BERG behauptet haben daß der Eiweißumsatz auch vom Mineralstoffwechsel abhängig sei und daß die Abnutzungsquote sich durch Alkalizufuhr weiter herabsetzen lasse Es trifft aber nicht zu daß Säureüberschuß den Eiweißstoffwechsel steigert (JANSEN)

Die Wertigkeit eines Eiweißes wird aber nicht nur durch seinen Aminosäuregehalt und seinen Einfluß auf die N Bilanz bestimmt sondern auch noch durch andere Faktoren die für den Organismus sehr wichtig sind So wurde in Amerika festgestellt (ref II of the American Med Assoc 137 Nr 9 S 90 (1948) daß Fütterung mit pflanzlichem Eiweiß die antitoxische Kraft der Peritonealflüssigkeit und die Stärke der Phagocytose bei Tieren herabsetzt

Das Studium der Abnutzungsquote hat fast nur ein wissenschaftliches Interesse es zeigt eben die absolute Notwendigkeit der Eiweißzufuhr selbst wenn sie nicht für calorische Zwecke beansprucht wird

Etwas anderes und praktisch Bedeutung hat die Frage nach dem Eiweißbedarf der kleinen Tiere Sie liegt stets weit über der Abnutzungsquote und ist weitgehend abhängig von

Art und Menge der gleichzeitig verzehrten N-freien Nahrungsstoffe. Dabei wirken die rasch verbrennenden Kohlenhydrate besser eiweißparend als die Fette. Auch der Ernährungszustand ist von Bedeutung. Bei Eiweißmangel infolge Hungers, Unterernährung, Wachstum oder vorausgegangenen großen Eiweißumschmelzungen wie bei hochfieberhaften Infekten sind die Werte für das N-Minimum niedriger, im überernährten Organismus höher. So ist es nicht verwunderlich, daß bei einer ausreichenden Kohlenhydratzufuhr in der Literatur in den weiten Grenzen von 21–60 g für einen 70 kg schweren Menschen schwanken. Als Mittelwert berechnet SHERMAN 44,4 g = 0,63 g/kg also ein Vielfaches der Abnutzungsquote. Die meisten Werte (93 von 103) liegen in der Breite von 29–56 g/die oder 0,41–0,80 pro kg.

HINDHEDER's Vorkampfer in einer vegetarischen eiweißarme Diät gibt an, mit 30–70 g auszukommen und normaler Leistungsfähigkeit zu sein, während SCHERER mit 30–35 g (entsprechend 4% des Körpergewichts) und 2100–2200 Cal während 2 Jahren erheblich an Leistungskraft verloren hat und eine Fülle von Beschwerden bekam. PORTER lebte mehrere Monate als Werkstudent mit 22–25 g Eiweiß und 1371–2027 Cal (bezogen auf 101 g 30–52 g und 2420–3923 Cal) und fühlte sich dabei keimfähig und leistungsfähig. Er betont übrigens den Wert der Dagebungen dabei.

BYDFHALDEN berichtete über einen erfolgreichen Versuch in dem 4 Jahre lang nur 20 g Eiweiß täglich ihn an lebensfähigen Folgen verzehrt wurden. Auf die Frage des Vegetarismus soll erst später eingegangen werden. HINDHEDER's Versuche sind in neuerer Zeit vor allem von CHRISTIANSEN (Lit.) vernüchtern kritisiert worden. Sie wert vor allem darauf hin, daß die Versuchspersonen die HINDHEDE Kost nicht ununterbrochen genommen haben, sondern daß stets Perioden mit an Eiweiß und Vitaminen reicher Nahrung eingeschaltet wurden, in denen sie ihre erschöpften Depot wieder auffüllen konnten. Versuche mit fester Kost mußten zum Teil wegen Erkrankung der Versuchspersonen abgebrochen werden.

Es kann daher keine Rede davon sein, daß der Eiweißbedarf der Versuchspersonen von HINDHEDER mit 20–50 g täglich gedeckt war. Auch wurde die oft erhobene N-Ausscheidung im Schweiß nie mit berücksichtigt.

Für eine normale Ernährung kommt es aber nicht auf den Minimal-, sondern auf den optimalen Bedarf an, der unbedingt für Zwecke der Volksernährung in Sicherheit setzbar gegen die großen individuellen Bedarfsschwankungen nicht nur bei einzelnen Menschen, sondern auch beim gleichen Menschen zu verschiedenen Zeiten, z. B. bei und nach Krankheiten, gegeben sein muß. Der optimale Bedarf liegt also erheblich höher als der minimaler. Die Hygienekommission des Völkerbundes hat 1936 den Wert von 1,6 kg angegeben, um die noch etwas unter den Angaben liegt die REBER für den tatsächlichen Durchschnittsverbrauch der europäischen und amerikanischen Völker berechnet hat (Tab. 9 S. 5).

Großere über den Optimalbedarf hinausgehende Eiweißmengen zu geben, bringt sich aus mehreren Gründen nicht. Proteine sind im allgemeinen teuer und wegen ihrer starken dynamischen Wirkung auch biologisch und ökonomisch vor allem aber teils die Zersetzung sehr rasch parallel mit der Zufuhr. Das geht schon aus einem alten Hundeversuch von C. VORR hervor (vgl. Tab. 1.).

Die Tabelle zeigt, daß bei der Steigerung einer zum Gleichgewicht noch ungenügenden Zufuhr um das 3fache schon am 1. Tage die Eiweißzersetzung um das Doppelte ansteigt. Die zum Ansatz kommenden Mengen fallen von dem schon an und für sich nicht hohen Werte von 0,4 g/kg am ersten Tage sehr rasch so daß bereits am 7. Tage der sehr großen Zufuhr die Merkmals ganz verbraucht wird und ein Gleichgewicht erreicht ist.



### 36 Die chemischen u phys chem Sonderaufgaben der einzelnen Nahrungsbestandteile

Aus diesen und ähnlichen Versuchen zogen Vorr und seine Schüler den Schluß daß eine Eiweißmast nicht möglich ist Wie spätere Ausführungen noch zeigen werden ist diese Auffassung nicht mehr haltbar Im Gegenteil bei geeigneter Überernährung vor allem mit Kohlenhydraten lassen sich ungeheure stetige N Ansätze erzielen

In jedem Falle aber werden selbst bei größten Zuführen die Hauptmengen wieder zerlegt Wie kommt das zustande? C G LEHMANN FRERICHS BIDDER und SCHMIDT sowie LIENIG (Lat bei Vorr) stellten zur Erklärung die Theorie der *zuzusconsumtion* auf die im wesentlichen besagt daß alles über den Bedarf eingeführte Eiweiß ein unzweckmäßiger Luxus sei und deshalb der Verbrennung anheimfällt Diese Theorie ist zwar heftig von Vorr Bischofu a angegriffen worden thalt aber wie später noch zu zeigen sein wird nicht nur einen richtigen Kern idern muß sogar auf die anderen Nährstoffe erweitert werden

Tabelle 12 Steigerung der Eiweiß erect ung (nach C Vorr)

Eiweißverlust	Tag	N Zufuhr g	N Abgabe g	N Bilanz g
	31 5	170	186	-16
Abnehmender Eiweißansatz	16	510	416	+94
	26	510	445	+65
	36	510	473	+37
	46	510	490	+21
	56	510	493	+17
	66	510	510	±0
N Gleichgewicht	76	510	510	±0

Auf der anderen Seite aber ist zu sagen daß sie mehr eine Konstatierung und besondere Deutung eines Tatbestandes denn eine causale Erklärung ist Der besondere Grund für die gesteigerten Eiweißersetzungen dürfte in ihrer enorm leichten und raschen Spaltungs- und Verbrennungsfähigkeit liegen und zwar vor allem gegenüber den Fetten die in den älteren Versuchen ganz vorzugsweise außerdem noch gegeben wurden Sobald größere Mengen der gleichfalls leicht oxydierbaren Kohlenhydrate in Konurrenz treten nimmt die Eiweißersetzung erheblich ab und es kommt zu beträchtlichen N Ansätzen mit nur ganz geringem Energieaufwand einhergehender Prozeß den der Organismus offenbar sehr leicht vollzieht Nur für diesen ist der auftretende N im Harn ein Kennzeichen und Maß Über das Schicksal des desaminierten Pestes das außerordentlich vielseitig sein kann (Oxydierung Umwandlung in Kohlenhydrate und Fette) sagt er gar nichts aus

Wenn es auch aus den erwähnten Gründen im allgemeinen nicht ratsam ist beim normalen Ernährungszustand mit der Eiweißzufuhr erheblich über den Optimalbedarf hinauszuweisen so ist doch auf der anderen Seite im Gegensatz zu den Vegetarianern nicht daran zu zweifeln daß eine sehr reichliche Eiweißnahrung nicht schädlich ist Das zeigten schon die Ätiopier die nach HERODOT im Altertum wegen ihrer Langlebigkeit berühmt waren und sich ausschließlich von Fleisch ernährten

Nach HEINBECKER verzehren die Eskimos deren Name ursprünglich Roh fleischer bedeutet täglich 2—4 kg Eiweiß von Robben und Fischen Ein ähnlich hoher Fleischkonsum wird auch von den Mongolen berichtet MACCLELLAN schließlich zeigte in einem über 1 Jahr durchgeführten Selbstversuche im kalten

Norden von Amerika daß man lediglich von Fleisch und inneren Organen leben und leistungsfähig sein kann. Allerdings war der Gehalt dieser Kost auch an Fett nicht unbeträchtlich (200—300 g/die). Zufuhr lediglich von magerem Fleisch beeinträchtigte allerdings das Befinden und die Arbeitskraft.

Für viele wichtige Ernährungsfragen ist das Studium des Eiweißstoffwechsels dank den klassischen Arbeiten von VOR PFLÜGER RUBNER ihren Schülern u. a. zu einem gewissen Abschluß gekommen. Ein tieferes Eindringen in viele Probleme vor allem den intermediären Stoffwechsel war erst möglich seit der Eiweißumsatz als Aminosäureumsatz erkannt worden ist. Das Eiweißproblem ist dadurch außerordentlich viel komplizierter, dafür aber chemisch viel besser angreifbar geworden. Wir wissen heute mit Sicherheit daß nicht nur das Eiweiß als Ganzes seine anderweitig nicht erfüllbaren Sonderaufgaben hat, sondern daß es solche auch für manche seiner Bausteine hinsichtlich ganz bestimmter Lebensvorgänge gibt.

Erst heute kennt man also das Eiweiß zusammensetzenden Aminosäuren. Als letzte wurde erst vor etwa 30 Jahren das  $\delta$ -Threonin gefunden. Konstitutionell aufgeklärt und synthetisiert (W. C. POSZ u. Mitarb.). Es sind im ganzen ca. 30 Aminosäuren im Eiweiß enthalten (FELIX). Aminosäuren sind Fettsäuren, bei denen ein oder mehrere an Kohlenstoff gebundene H-Atome durch die Aminogruppe  $\text{NH}_2$  ersetzt sind. Je nach der Stellung der  $\text{NH}_2$ -Gruppen zur endständigen Carboxylgruppe werden  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  usw. Aminosäuren unterschieden.



Die Desaminierung der Aminosäuren geschieht oxydativ in der Leber durch ein von KREBS (zit. bei WIELAND) entdecktes gelbes Ferment, dessen Wirkungsgruppe ein Abkömmling des Vitamins  $\text{B}_2$  ist, in dem dieses der  $\alpha$ -Aminogruppe 1 Atom Wasserstoff entzieht und diese auf weitere Fermente überträgt. Bei dieser Oxydierung entsteht eine Imminosäure, die hydrolytisch in Keto-säure und Ammoniak zerfällt.

Da im Eiweißmolekül sämtliche Monoaminosäuren = Aminosäuren sind, haben diese für den Eiweißumsatz die ausschlaggebende Bedeutung.

Neben den aliphatischen Aminosäuren, die man mit THANNHAUSER sehr didaktisch vom Alanin ableiten kann, gibt es auch aromatische (Tyrosin, Phenylalanin) und heterocyclische (Prolin, Tryptophan, Histidin) mit Ringstruktur. Diese Gruppe ist besonders wichtig.

Es würde den Rahmen dieses Buches weit überschreiten, wenn ich die chemische Struktur und die Umwandlungen der einzelnen Aminosäuren abhandelte. Ich muß auf die Lehrbücher der physiologischen Chemie verweisen, ferner auf die Referate von WIELAND und FELIX (1919) sowie auf die neueste zusammenfassende Darstellung von LANG-PANKE (zit. S. 130ff.). In unserem Zusammenhange interessiert hauptsächlich die biologische Bedeutung.

Die Aminosäuren werden nach ROSE zweckmäßig in 2 Gruppen eingeteilt:

1. Essentielle oder exogene Aminosäuren, die jeder Organismus von außen zu geführt bekommen muß, weil er sie selbst nicht herstellen kann. Es sind dies Histidin, Leucin, Isoleucin, Lysin, Methionin, Valin, Threonin, Phenylalanin und Tryptophan.

2. Die für ein normales Wachstum oder sonstigen Aufbau notwendigen exogenen Aminosäuren Arginin, Cystin, Glutaminsäure, Prolin, Serin und Tyrosin.

Tabelle 13 Prozentualer Anteil der wichtigsten Aminosäuren bei einigen biologisch wichtigen Proteinen  
(nach G. SCHMIDT)

Protein	Cholin (mg/kg)	Ala	Val	Leucin	Serin	Cystin	Metionin	Tyrosin	Phenylalanin	Threonin	Histidin	Arginin	Leucin	Alanin	Glutamin	Asparagin
Serumalbumin	0	0.9	—	20.0	0.6	2.3	3.08	2.1	1.04	+	—	—	—	3.12	7.7	0.9
Serumglobulin	3.02	0.2	—	15.7	—	—	3.84	2.3	2.6	—	—	—	—	2.4	8.7	1.7
Fibrinogen	3.00	3.6	1.6	13.0	0.8	1.48	2.5	3.3	3.6	—	—	—	—	2.0	3.6	—
Globin	0	4.2	1.0	21.0	4.19	0.31	4.04	1.1	2.34	+	+	—	—	4.43	1.3	0.97
Casein	0	0.0	0.69	10.5	0.2	0.63	3.5	4.1	3.1	+	2.59	4.84	5.8	1.2	1.0	1.8
Eiweißalbumin	0	2.1	—	6.1	—	—	4.4	1.3	2.2	+	0	2.14	2.0	1.5	8.0	0.9
Glykogen	0	0	0.11	3.6	0.12	2.7	2.3	1.2	7.06	—	0.38	3.16	0	0.58	3.73	1.1
Gelatine	2.7	8.7	1.0	7.1	0.4	—	1.4	0	19.4	0	0.9	9.3	0	0.66	14.0	0.43
Serumalbumin	—	+	1.65	+	3.2	—	—	—	4.3	0	0	80.2	0	—	0	—

1 und 14 100 Oxyprolin

3 Die entbehrlichen Aminosäuren auch endogene genannt welche der Organismus selbst herzustellen vermag Alanin Asparagin saure Citrullin Oxyprolin und Glykokoll

Hierbei kann Methionin teilweise durch Cystin Phenylalanin teilweise durch Tyrosin vertreten werden Entscheidend für die Frage des Eiweißbedarfes ist der Bedarf an exogenen Aminosäuren Der Gehalt ist sehr hoch bei den animalen Eiweißkörpern Milch Fleisch Eier Fisch geringer bei Kartoffeln und Soja eiweiß und sehr niedrig bei den Proteinen der Getreidearten und Hülserfrüchte Ein Beispiel für die Aminosäurezusammensetzung einiger wichtiger Eiweißkörper bringt Tab 13 (nach SCHMIDT)

Die Tabelle zeigt wie außerordentlich stark die verschiedenen Eiweißkörper sowohl qualitativ wie quantitativ in ihrem Aminosäuregehalt differieren Das gilt selbst für Körper eigene ja sogar für die Bluteiweißkörper

Der Gesamtbedarf des Körpers an exogenen Aminosäuren beträgt minimal 25 beim wachsenden Organismus etwa 40 g (ROSE)

Die folgende Tabelle von KUHN (Tab 14) gibt die Bedarfsmengen an den einzelnen exogenen Aminosäuren pro Tag an ferner die im Normaljahre 1937 tatsächlich aufgenommenen Mengen und im Vergleich damit die außerordentlich niedrigen Werte für März und Juli 1946 auf die später noch eingegangen werden soll (vgl Kapitel Unterernährung)

KEILHACK (zit nach J KUHN) behauptet daß täglich 6—10 Plasmaeiweiß ersetzt werden müssen Das würde die Notwendigkeit einer Zufuhr von 15—25 g Plasmaeiweiß oder 40—50 g Muskeleiweiß oder 60—100 g Casein bedeuten Zahlen die wohl etwas zu hoch liegen

Die exogenen Aminosäuren bauen zusammen mit den endogenen das Protoplasmaeiweiß auf und zwar aus dem in der Leber gebildeten Serumalbumin Zu geringe Zufuhr an Protein wirkt seinem Eiweiß hat eine Herabsetzung des Serumalbumins im Blut und damit meist auf die Dauer ein Hungerödem zur Folge Im Anfang kann der Mangel durch Umschmelzung von Eiweiß besser ernährter Organe (wie Leber und Muskulatur) kompensiert werden wie das in den ersten Hungerwöchender Fall ist Es besteht also wie WIPPLE gezeigt hat eine reversible Umwandlung Serumalbumin in Organeiweiß Dabei aber

hat was erst in den letzten Jahren bekannt wurde jede exogene Aminosäure ihre vitaminartige Sonderrolle Methionin reguliert die Leberfunktion das Arginin die Keimdrüsen Lysin Zellbildung und Knochenwachstum Valin die Tätigkeit des Nervengewebes Tryptophan die Verdauung und Milchproduktion (vgl. Tab. 15). Durch Verfütterung von reinen oder zusammengesetzter Aminosäuren gemische und Studium der entstehenden Ausfallserscheinungen lassen sich diese wichtigen Sonderaufgaben für jede einzelne Aminosäure ähnlich wie bei den Vitaminen feststellen. Das Nähere ergibt sich aus der beigefügten Tabelle 15 (S. 40) von KLEINER zugleich auch mit den Angaben der Schädigungen bei mangelhafter Zufuhr.

Tabelle 14 Bedarf in g/Tag für die verschiedenen Aminosäuren  
in den Jahren 1937 und 1946 (nach KLEINER)

	Val	Iso	Thi	Ph	Trypt	Argi	His	Leu
	in g	in g	in g	in g	in g	in g	in g	in g
I. Für die Ernährung des Menschen								
A. In der Ernährung des Menschen								
Bedarf	4,3	9,0	1	3,8	4,3	1,3	2,8	6,4
Zufuhr 1937	2,1	1,61	0,7	4,16	4,9	1,7	0,60	4,8
1946 <sup>1</sup>	1,01	0,3	0,4	0,83	0,9	0,40	0,37	1,06
B. Für die Ernährung des Tieres								
Bedarf	2,8	5	1,5	7,4	8	0,8	1,6	4,0
Zufuhr 1937	3	9	1,41	7,61	8,9	1,13	4,2	4,0
1946 <sup>1</sup>	0,8	1	0,10	0,8	0,8	0,3	1,11	0,67
II. Für die Ernährung des Tieres								
A. In der Ernährung des Tieres								
Zufuhr 1937	1,1	1,10	1,11	1,10	1,0	1,31	51,2	183
1946 <sup>1</sup>		0	0	3	2	31	93	30
B. Für die Ernährung des Tieres								
Zufuhr 1937	11	14	11,3	10,9	10,3	14,1	22	10
1946 <sup>1</sup>	31	3,3	1	3	2,9	4,4	1,3	4

<sup>1</sup> Mittel der Monate März bis Juli für die tropische Zone

Sehr interessant ist die Frage der Komplettierung nicht vollwertigen Eiweißes durch bestimmte Aminosäuren. Mit der Einführung der Aminosäuretherapie in die Behandlung von Unterernährungszuständen vor allem durch die Amerikaner (LAWRENCE (2) und PATE (3)) und hier sehr wichtige Erkenntnisse auch für die Physiologie der Eiweißkörper gewonnen. Wenn auch auf diese Fragen erst später bei der Behandlung der Mangelkrankheiten näher eingegangen wird, so muß doch einige wichtige Ergebnisse schon hier erwähnt werden.

Ein unterwertiges Aminosäuregemisch (ohne Histidin, Tryptophan, Cystin, Tyrosin, Phenylalanin) wird nur zu 60% resorbiert und der Stickstoff nur zu 5–10% retiniert (PATE (3)). Zusatz von 1% tierischem Eiweiß (Magermilch oder Fleischpulver) bringt die Resorption auf 90% und die Retention auf 70%. Wird aus dem sonst vollwertigen Aminosäuregemisch nur das Tryptophan fortgelassen, so sind die Resorption (50%) und Retention (70%) kühnlich gut. Der Stickstoff der Mangelnahrung in den ersten Jahren nach dem 2. Weltkrieg wurde nur zu 50 bis 60% resorbiert, die Retention hatte höchstens den gleichen Betrag. PATE (3) machte die interessante und wichtige Feststellung, daß der Stickstoff des gleichen minderwertigen Nahrungsgemisches zu 90% resorbiert und zu 80% retiniert wird, wenn 10–15 g vollwertige Aminosäuren zugesetzt werden. Unterwertiges Eiweiß kann also durch hochwertige Aminosäuren veredelt oder komplettiert werden und umgekehrt. Man muß aus diesen wichtigen Untersuchungen die noch von anderer Seite bestätigt werden mußten den weiteren Schluß ziehen, daß die Größe der

Tabelle 13 Prozentualer Anteil der wichtigsten Aminosäuren bei einigen biologisch wichtigen Proteinen (nach G. SCHWARTZ)

Eiweißart	Citronensäure (Glykoko-)	Alanin	Valin	Leucin	Serin	Cystin	Histidin	Threonin	Isoleucin	Tryptophan	Histidin	Arginin	Lysin	Asparagin	Glutaminsäure	Aminosäure
Serumalbumin	0	0,9	—	20,0	0,6	2	—	2,1	10,4	+	—	—	—	3,12	7,7	0,9
Serumglobulin	3,02	0,9	—	18,7	—	—	—	2,2	2,76	+	—	—	—	2,4	8,5	1,7
Fibrinogen	3,00	3,6	1,0	13,0	0,8	1,48	—	3,3	3,6	+	+	3,0	4,0	2,0	3,6	+
Globulin	0	4,2	1,0	21,0	4,19	0,31	—	4,24	2,34	+	11,0	4,4	4,28	4,43	1,7	0,97
Casein	0	0,9	0,69	10,5	0,2	0,65	3,3	3,3	3,1	+	0,9	4,84	5,8	1,2	11,0	1,8
Eiweißalbumin	0	—	—	6,1	—	2,27	4,57	4,4	2,2	+	—	2,14	2,1	1,5	8,0	0,9
Gliadin (aus Weizen)	0	0	0,91	5,6	0,12	—	—	1,2	7,06	—	0,58	3,16	0	0,58	3,73	5,11
Gelatine	25,7	8,7	1,0	7,1	0,4	—	—	0	19,4	0	0,9	0,3	0	0,76	14,0	0,43
Salmin	—	+	1,6	+	3,9	—	—	—	4,3	0	0	89,2	0	—	0	—

1 und 14 10° Oxyprolin

3 Die entbehrlichen Aminosäuren auch endogen genannt, welche der Organismus selbst herzustellen vermag, Alanin, Asparaginsäure, Citrullin, Oxyprolin und Glykokoll.

Hierbei kann Methionin teilweise durch Cystin, Phenylalanin teilweise durch Tyrosin vertreten werden. Entscheidend für die Frage des Eiweißbedarfes ist der Bedarf an exogenen Aminosäuren. Der Gehalt ist sehr hoch bei den animalischen Eiweißkörpern: Milch, Fleisch, Eier. Fisch geringer bei Kartoffeln und Soja, Eiweiß und sehr niedrig bei den Proteinen der Getreidearten und Hulsenfrüchte. Ein Beispielfür die Aminosäurezusammensetzung einiger wichtiger Eiweißkörper bringt Tab. 13 (nach SCHWARTZ).

Die Tabelle zeigt, wie außerordentlich stark die verschiedenen Eiweißkörper sowohl qualitativ wie quantitativ in ihrem Aminosäuregehalt differieren. Das gilt selbst für körpereigene ja sogar für die Bluteiweißkörper.

Der Gesamtbedarf des Körpers an exogenen Aminosäuren beträgt minimal 25 beim wachsenden Organismus etwa 40 g (ROSE).

Die folgende Tabelle von KUHNAV (Tab. 14) gibt die Bedarfsmengen an den einzelnen exogenen Aminosäuren pro Tag an, ferner die im Normaljahre 1937 tatsächlich aufgenommenen Mengen und im Vergleich damit die außerordentlich niedrigen Werte für März und Juli 1946 auf die später noch eingegangen werden soll (vgl. Kapitel Unterernährung).

HEILBRACK (zit. nach J. KUHNAV) behauptet, daß täglich 6—10 g Plasmaeweiß ersetzt werden müssen. Das würde die Notwendigkeit einer Zufuhr von 15—25 g Plasmaeweiß oder 40—50 g Muskeleiweiß oder 60—100 g Casein bedeuten. Zahlen, die wohl etwas zu hoch liegen.

Die exogenen Aminosäuren bauen zusammen mit den endogenen das Protoplasmaeweiß auf und zwar aus dem in der Leber gebildeten Serumalbumin. Zu geringer Zufuhr an konstruktiv wirksamem Eiweiß hat eine Herabsetzung des Serumalbumins im Blut und damit meist auf die Dauer ein Hungerödem zur Folge. Im Anfang kann der Mangel durch Einschmelzung von Eiweiß besser ernährter Organe (wie Leber und Muskulatur) kompensiert werden, wie das in den ersten Hungerwochen der Fall ist. Es besteht also wie WIPPLE gezeigt hat, eine reversible Umwandlung Serumalbumin  $\rightleftharpoons$  Organeiweiß. Dabei aber

Folgende von LUSK zusammengefaßte Tab. 16 von einschlägigen Arbeiten zeigt diese Wirkung sehr eindrucksvoll. Die vorausgehende Nahrung war in ihrem Eiweißgehalt bei LANDERGREN normal, bei KATBERG schon erhöht und bei THOMAS ganz abnorm hoch.

Tab. 16 Herabsetzung der Eiweißverwertung durch Kohlenhydrate (Zucker) bei Menschen (nach LUSK)

Inhaltsstoffe	LANDERGREN	KATBERG	THOMAS
	g	g	g
Letzter Normaltag (Vorperiode)	128	250	70
1. Tag	89	183	93
2. Tag	7	145	107
3. Tag	43	116	51
Spezieller Hunger- tag bei reichlicher Nahrungszufuhr	38	91	25
4. Tag	—	80	47
5. Tag	—	73	40
6. Tag	—	56	39
7. Tag	—	—	20
8. Tag	—	—	20
Fleisch (29 g)	—	—	—

Der Abfall der N-Werte unter dem Einflusse der vorwiegenden, wenn auch nicht ausschließlichen, Kohlenhydratezufuhr geht rapide vor sich, besonders in dem Versuch von THOMAS, bei dem die Werte von 77,7 auf 2,2 g die Abnutzungsquote absinken.

Durch kalorische Mengen von Fett allein war auch ein gewisser Abfall erzielt worden, aber niemals auch nur annähernd so rasch und bis zu so niedrigen Endwerten.

Schließlich sei noch als Sonderaufgabe der Kohlenhydrate ihre Fähigkeit zur Fettbildung genannt. Sie ist nicht streng spezifisch, da auch das Eiweiß Fettbildner ist, wenn auch vielleicht zum großen Teil auf dem Umwege über die Kohlenhydrate. Das Hauptfett im Körper stammt ganz vorwiegend aus dem Nahrungsfett.

Aus vorläufig unbekannten Gründen können die überschüssigen Kohlenhydrate im Körper im Gegensatz zum Fett nicht in beliebiger Menge als Glykogen gespeichert werden. Nach SCHÖNDORFF kann die Leber nur bis maximal 180 g Gesamtfett nur bis zu 370 g davon enthalten. Kohlenhydratmengen darüber hinaus werden immer in Fett umgewandelt, aber zur Fettbildung kommt es wahrscheinlich dauernd nicht erst, wenn die Glykogendepots gefüllt sind. Das ist durch Versuche mit markierten Kohlenhydraten von SCHÖNDORFF u. a. sichergestellt. Schweres Wasser in Zucker findet sich hauptsächlich im Fett und nur zu 20% im Glykogen. Durch Werte von 10, welche die Einheit übersteigen, ist im Leben durch direkte Analysen der Tiere nach dem Tode die Fettbildung aus Kohlenhydraten schon lange bekannt. Besonders leicht und in hohem Grade gelingt eine Fettmast aus Kohlenhydraten bei Schwein und Gans. Aber auch für den Menschen läßt sich der Vorgang nachweisen, besonders nach einer vorausgegangenen zehrenden Krankheit mit großen Fettsäuremischungen.

Nach BLUTHEN können aus 100 g Kohlenhydraten unter Verlust von 64 Cal 37 g Fett gebildet werden. Voraussetzungen für eine solche Umwandlung ist eine Überernährung, besonders mit Kohlenhydraten. Bei der Besprechung der Fettsucht wird auf die Vorgänge noch näher einzugehen sein.

### 3 Die Sonderaufgaben der Fettstoffe

Der Fettgehalt des Mannes beträgt bei normalem Ernährungszustand 15–22%, der der Frau 20–25%, d. h. etwa 6–8 kg und wird unter normalen Ernährungsverhältnissen ziemlich konstant erhalten. Die meisten Kennzeichen

des Ausgangsmaterials entstehen wie bei maximalem Diabetes festgestellt wurde (vgl. LUSK und die Ausführungen im Kapitel Diabetes mellitus). Für den ungestörten Ablauf der Lebensvorgänge ist eine optimale Zuckerkonzentration in den Geweben erforderlich. Sie wird garantiert durch einen konstanten Blutzucker von 0,1% (0,08 bis 0,12%) pro 100 cm<sup>3</sup> Blut. Wird dieser Wert durch schwere Leberschädigungen experimentell z. B. durch Pldorhizin Phosphorvergiftung (FISCHLER) oder durch zu hohe Insulinmengen starker herabgesetzt, so kommt es zu schweren mit Krämpfen einhergehenden Krankheitsbildern (glykoprive bzw. hypoglykämische Intoxikation), die bei längerer Dauer und genügender Stärke zum Tode führen. Die Konstanz des Blutzuckers zu schaffen ist Hauptaufgabe der Kohlenhydrate. Die Quellen, die es die Organe speisenden Blutzuckers sind in erster Linie die Kohlenhydrate der Nahrung (Mono- Di- und Polysaccharide). Der Name kommt daher, daß ihre einfachen Vertreter die Monosaccharide oder Monoben gewissermaßen als Hydrate des Kohlenstoffes angesehen werden können (allgemeine Elementarzusammensetzung  $(CH_2O)_n$ ). Die wichtigsten Tatsachen aus der Chemie dieser Stoffe soweit sie zum Verständnis der Physiologie und Pathologie des Kohlenhydratstoffwechsels erforderlich sind, werden zweckmäßig erst später bei der Behandlung des Diabetes besprochen (vgl. auch K. BERGLAUER). Während die Zuckerentstehung aus Eiweiß durch eine Fülle experimenteller und klinischer Beobachtungen nach jeder Richtung hin schon lange gesichert wurde, war die Zuckerbildung aus Fett bzw. Fettbausteinen zwar äußerst wahrscheinlich, aber erst mit der Isotopenmethode ist sie heute gesichert. Vermutlich findet sie aber nur in geringem Umfange statt. Isotopes C in Essigsäure findet sich im Glykogen wieder.

In den hier zu besprechenden Sonderaufgaben der Kohlenhydrate können die Fette nicht die Kohlenhydrate ersetzen. Theoretisch wäre dies zwar denkbar, aber in praxi läßt sich niemals eine Hypoglykämie durch Fette beseitigen oder abschwächen.

Außer der Konstanterhaltung des Blutzuckers auf normalem Niveau haben die Kohlenhydrate noch 2 weitere Aufgaben: einmal die Verhinderung einer Acidose d. h. Ermöglichung einer normalen Fettverbrennung, ferner die Sparwirkung im Eiweißstoffwechsel und schließlich die Fettbildung aus Zucker. Fehlen die Kohlenhydrate längere Zeit in einer Nahrung mit mittlerem Eiweißgehalt, so kommt es beim Menschen zum Auftreten der giftig wirkenden Acetonkörper genau so wie beim Hunger und beim Diabetes. Zur Verhinderung dieses Vorganges genügt der Zucker aus Eiweiß nicht, sei es, daß eine solche Umwandlung überhaupt nicht stattfindet, weil die desaminierten Aminosäuren für energetische Zwecke verbraucht werden, oder nur in zu geringem Betrage. Auch sind nur einige Aminosäuren imstande Zucker zu bilden (glykoplastische Aminosäuren). Es sind das Glykocoll, Alanin, Serin, Cystin, Arginin, Prolin, Oxyprolin, Asparaginsäure und Glutaminsäure.

Die Mengen von Kohlenhydraten, die zur Verhinderung oder Beseitigung einer bereits eingetretenen Acidose d. h. Auftreten von  $\beta$ -oxybuttersäure, Acetessigsäure und Aceton erforderlich sind, wechseln sehr, da sie weitgehend vom Ernährungszustand, dem Eiweißgehalt der Nahrung und anscheinend auch individuellen Faktoren abhängen. Meist genügen 50–70 g/kg oder in Beziehung zum Caloriengehalt der Kost gebracht 10% der Nahrungscalorien, um das Auftreten von Aceton zu unterdrücken oder wieder zu beseitigen (Z. ZELLER, J. BEATTIE). Diese Mengen sind so gering, daß sie stets in unserer Nahrung, die etwa normaler Weise 300–500 g davon enthält, zur Verfügung stehen.

Die 3. Sonderaufgabe der Kohlenhydrate, in der sie auch durch Fette nur zum kleinen Teil vertreten werden können, ist die Eiweißersparnis.

Folgende von LUSK zusammenge stellte Ta b 16 von einschlägigen Arbeiten ze t d e s e Wirkung sehr eindrucksvoll Die vorausgehende Nahrung war in ihrem Eiweißgehalt bei LANDERGFEN normal bei KATREPO schon erhöht und bei THOMAS ganz abnorm hoch

Tabella 16 Herabsetzung der Exkretion von Stickstoff durch Kohlenhydrate (Zusammenfassung)

Ernährung	L	Stickstoff	Exkretion	Thom
		g	g	g
Letzter Normaltag (Vorperiode)	18	9	7	
1 Tag	89	183	83	
	9	14	10	
pepfischer Hunger	43	116	51	
ta be re hlicher	38	91	4	
KH Zufuhr		80	47	
		73	49	
		6	39	
	19	—	29	
Fleisch (9 g %)		—	99	

Der Abfall der N Werte unter dem Einfluß der vorliegenden Nahrung nicht auschließlichen Zuckerzufuhr geht rasch vor sich bei andersindem Verhalten von THOMAS bei dem die Werte von 7 auf g die Abnutzungsquote abnehmen. Durch so kleine Mengen von Fett allein sind auch ein gewisser Abfall der Stickstoffwerte zu erwarten aber niemals so rasch und bei so niedrigen Endwerten.

Schließlich sei noch als Sonderfall die Kohlenhydrate ihre Fettbildung genannt. Sie ist nicht streng spezifisch, da auch das Eiweißbildner ist, denn auch ein kleiner Teil auf dem Umwege über die Kohlenhydrate. Das Hauptmaterial stammt ganz vorwiegend aus dem Eiweiß.

Aus vorläufig unbekannten Gründen können die überschüssigen Kohlenstoffe im Körper im Gegensatz zum Fett nicht in beliebiger Menge als Glykogen gespeichert werden. Nach SCHÖNROD kann die Leber nur bis zu einem gewissen Grad in tierischer Gärung zu 3 % davon enthalten. Kohlenhydrate werden immer in Fett umgewandelt und zur Fettbildung kommt es, sobald die Leber nicht erst dann die Kohlenstoffdepots gefüllt sind. Das ist auch mit markierten Kohlenhydraten von SCHÖNROD und anderen festgestellt. Jedes Wasser in Zucker findet sich hauptsächlich in Fett und im Kohlenstoff oder durch Werte von 100 prozentige Einheit im Leben durch direkte Analyse der Tiere nach der Totdehydratation der Kohlenhydraten schon lange bekannt. Man lernt es leicht und richtig zu kennen. Die Kohlenhydrate der Leber sind Glycerin und Glycerin. Manchen läßt sich der Vorgang viel leichter in sondern nachgekommen zehrenden Kohlenstoff großen Fettansammlung. Nach BIERRE kann aus 100 g Kohlenhydraten unter Verabreichung von Fett gebildet werden. Vorausgesetzt, daß eine solche Umwandlung Überernährung von Leber mit Kohlenhydraten bei der Besprechung auf die Vorgänge noch näher einzugehen.

### 3 Die Sondereigenschaften der Fettstoffe

Der Fettgehalt des Mannes beträgt bei einem einmaligen Vergleich der Frau 20—30 % bei 6—8 kg und wird unter normalen Verhältnissen zum Teil in der Leber und in den Muskeln



sie optimalen Ernährungszustand Eine Veränderung nach oben und unten wird von ihnen als beeinträchtigend für Wohlbefinden und Leistungsfähigkeit empfunden

Die Fettstoffe sind vor allem Brenn und Reservestoffe Chemisch sind sie anders als die Kohlenhydrate und zum Teil auch die Proteine keine einheitlich oder ähnlich zusammengesetzte Gruppe von Nährstoffen Sie umfassen vielmehr Substanzen sehr verschiedenartiger chemischer Struktur und sehr unterschiedlicher biologischer Bedeutung

Sie zerfallen in Neutralfette Wachse und sogenannte Lipide die in Phosphatide Cerebroside und Sterine nebst ihren Derivaten unterteilt werden

Die *Neutralfette* sind Verbindungen des dreibasigen Alkohols Glycerin mit 3 Molekülen der gleichen oder verschiedener Fettsäuren Die letzteren sind Carbonsäuren aliphatischer Kohlenwasserstoffe Die meisten sind gesättigt mit der allgemeinen Formel  $C_nH_{2n}O_2$  einige enthalten eine oder mehrere biologisch sehr wichtige Doppelbindungen ( $C_nH_{2n-2}O_2$ ) Zu der ersten Gruppe gehören als wichtigste die Palmitinsäure  $C_{16}H_{32}O_2$  und Stearinsäure  $C_{18}H_{36}O_2$ , zur letzteren die Ölsäure  $C_{18}H_{34}O_2$ , die Linolsäure  $C_{18}H_{32}O_2$  mit 2 doppelten Bindungen und die Linolensäure  $C_{18}H_{30}O_2$  mit 3 Doppelbindungen Nach den Untersuchungen von STRICK und SKRAUP an meiner früheren Klinik scheinen ungesättigte Fette für die Verwertung der gesättigten sehr wesentlich zu sein Nach LUDWIG sollen ungesättigte Fettsäuren auch als Bildungsmaterial für Immun- und Abwehrstoffe unerlässlich sein Das Glycerin stellt die Verbindung zu den Kohlenhydraten die aliphatische Säuregruppe zu den Aminosäuren her so daß aus Neutralfett sowohl Kohlenhydrate wie Eiweißbausteine entstehen können (Naheres darüber in den Lehrbüchern der physiologischen Chemie)

Nach KNOORS grundlegenden Untersuchungen erfolgt der Abbau der Fettsäuren mit gerader Anzahl von C Atomen wie sie fast ausschließlich im Körper vorkommen nicht an der endständigen Säuregruppe sondern am  $\beta$  Kohlenstoffatom



so daß aus der Kette jeweils  $2\text{CH}_2$  Endglieder abgespalten werden bis zur Stufe der  $\beta$  Oxybuttersäure die dann über Acetessigsäure und Aceton normalerweise zu  $\text{CO}$  und  $\text{H}_2\text{O}$  oxydiert wird Auf die hierbei durchlaufenen zum Teil noch umstrittenen Zwischenstufen soll hier nicht eingegangen werden (vgl dazu den Abschnitt Keton Körper im Kapitel Diabetes)

Die Neutralfette sind die eigentliche Mast- und Reservestanz des Körpers während Eiweiß und Kohlenhydrate immer nur in einem gewissen Betrage bei normaler Ernährung zur Ablagerung kommen

Bei seiner Verbrennung wirkt Fett eiweißsparend wofür folgender alterer Versuch von RUBNER am Menschen ein gutes Beispiel liefert (Tab 17)

Bei gleichbleibender Eiweiß- und Kohlenhydratzufuhr kommt es bei einer Fettmenge von 99 g noch zu einer erheblichen Eiweißschmelzung Steigerung der Fettmenge auf das Doppelte gestaltet sofort die N Bilanz positiv der N Ansatz nimmt mit weiterer Steigerung der Fettzufuhr und gleichzeitig auch der Calorienzufuhr noch weiter etwas zu doch sind dazu ganz abnorm große Fettmengen

(350 g) die vom Darm kaum noch bewältigt werden notwendig. Die Eiweißersparnis durch Fette tritt wie ein alter Versuch von VOIT zeigt nur in Gegenwart von Kohlenhydraten ein (vgl. Tab. 18).

Trotz der Zulage von 250 g Fett mit einem Zuwachs von 2250 Cal bleibt die Harnstoff-Ausscheidung annähernd konstant.

Die Eiweißersparnis durch Kohlenhydrate ist viel größer als die durch Fette und ist von der gleichzeitigen Fettzufuhr weitgehend unabhängig.

Tabelle 17 *Stickstoffsparsnis durch Fett (nach RUBNER)*  
(Abgedruckt bei LUSK S. 315.)

N	g in d r N h r u g		N Ausscheidung	
	Fett	in pl. hyd. te	in g	in Kd p r
36	99	290	2036	-364
230	195	26	2155	+185
230	214	21	185	+413
234	350	34	16	+78

Es erhebt sich nun die wichtige Frage: ob Neutralfette überhaupt für den Menschen zum Leben notwendig sind. Theoretisch sind seine Funktionen durch Eiweiß und Zucker ersetzbar. Der Hund kann wie die klassische Stoffwechselphysiologie des vorigen Jahrhunderts schon zeigte mit Eiweiß allein leben und volle Leistungsfähigkeit entfalten. Allerdings ist zu diesen Untersuchungen zu sagen, daß das Eiweiß fast immer aus Fleisch bestand, das nicht von allen Fettsubstanzen durch Ätherextraktion befreit wurde, und daß die Versuche nicht so lange ausgedehnt wurden wie es für die Frage der Unentbehrlichkeit des Fettes notwendig gewesen wäre. Tatsächlich werden völlig fettfreie ernährte Hunde krank und sterben.

Gibt es ein Fettminimum wie ein Eiweiß und in gewissem Sinne auch ein Kohlenhydratminimum, gibt? Das berühmte Kostmaß von VOIT sah 52 g vor. RUBNER erreichte aus dem tatsächlichen Verbrauch der europäischen

Tabelle 18 *Fehlende Eiweißersparnis durch Fett allein (nach VOIT)*

Nahrungsstoff		Harnstoffausscheidung
g	Fett g	
1800	0	1079
1500	0	1276
1800	50	1175
1800	50	1130
1800	0	190
1800	50	1157
1800	250	119
1400	250	175
1300	250	1300

Volker und Nordamerikas (vgl. Tab. 9) 65 g für ein allerdings sehr niedriges Durchschnittsgewicht von 45–49 kg pro 70 kg sind 18 g. In späteren Jahren stieg der Fettverzehr wieder an, so daß in Deutschland 1917 allein an Butter 62 g täglich pro Kopf der Bevölkerung entfielen. Solche Zahlen beweisen natürlich nichts hinsichtlich des Minimalbedarfs. Daß er erheblich niedriger liegt, zeigten schon die Erfahrungen der beiden Weltkriege und erst recht der Nachkriegsunterernährungszeit, in der nur 70–100 g reines Fett wöchentlich zur Verfügung standen. Nimmt man den Fettgehalt der anderen Nahrungsmittel dazu, so standen im Winter 1917/18 dem Normalverbraucher auf Marken nur etwa 16 g Gesamtfett täglich zur Verfügung und in vielen Teilen Deutschlands nicht einmal das (ZIEGLER-MAYER).

Soll man aus diesen minimalen Werten und einem Ausbleiben von Massensterben folgern, daß Neutralfett in der Nahrung nicht unbedingt erforderlich ist? Schon bei der Hungerblockade im ersten Weltkriege starben nach ZIEGLER-MAYER 1/4 Millionen Menschen (Kinder, Frauen und die Alten) an Unterernährung. Bei der Beantwortung der gestellten Frage für die erste Nachkriegszeit ist zu bedenken, daß

Nahrungsdefizite beim Menschen, der durch seine Größe und vielfache Anpassungsvorgänge besonders günstig gestellt ist, sich erfahrungsgemäß erst sehr allmählich in sehr langen Zeiträumen auswirken. Die allgemeine Herabsetzung der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit in Deutschland bei der damaligen enormen Unternahrung ist zu vielmehr in ihrer Genese als daß sie allein dem Fettmangel zur Last gelegt werden kann. MACCLELLAN fühlte sich bei einer Kost lediglich mit Magerfleisch sehr elend und erst nach Fettzugabe gewann er seine alte Leistungsfähigkeit wieder. Aber auch dieser Versuch ist nicht eindeutig, da die Kohlenhydrate in der Nahrung fehlten.

Angesichts dieser Beurteilungsschwierigkeiten sind Versuche an wachsenden kleinen Tieren für diese Frage viel aufschlußreicher. OSBORNE u. MENDEL sowie ARON u. MAIGNON u. a. (Lit. bei LANG RANKE) haben solche in großer Zahl bei jungen Ratten und zum Teil auch Hunden ausgeführt und kamen zu dem Ergebnisse, daß eine Aufzucht mit vollständig fettfreier Kost nicht möglich ist. In diesen älteren Versuchen war aber die Vitaminfrage nicht berücksichtigt. Als OSBORNE u. MENDEL und DOWNING die Versuche unter Zusatz der notwendigen Vitamine wiederholten, bestand hinsichtlich Wachstum und Körpergewicht kein Unterschied mehr gegenüber den reichlich mit Fett ernährten Kontrolltieren. Im Gegensatz dazu ergaben allerdings neuere amerikanische Untersuchungen von BURR, BURR, HUME, NUTT u. Mitarb. u. a. daß junge wachsende Ratten Mangelerscheinungen zeigen, wenn Linolsäure, vielleicht auch Linolensäure und andere höhere ungesättigte Fettsäuren wie Arachidon- und Clupanodonsäure fehlen. Diese sind insgesamt sogar als ein Vitamin F bezeichnet worden. ELKHJEM hat außerdem die Notwendigkeit der gesättigten Fettsäuren mit 6—12 C Atomen für ein optimales Wachstum nachgewiesen. Sehr wichtig ist auch die Feststellung von BEZAK u. Mitarb. M. BEZAK u. J. HADY (die Ernährung 8:200 (1943)) daß eine fettfreie Kost auch einschließlich der fettlöslichen Vitamine nur den Bedarf des ruhenden Organismus zu decken vermag, während für körperliche Arbeit die Zufuhr von Fett notwendig ist.

In dem interessanten Selbstversuche von BROWN, HANSEN, BURR u. McQUARRIE zeigte sich, daß der Mensch 6 Monate hindurch mit nur 0,03 g Fett pro Kilogramm täglich subjektiv gesund und leistungsfähig bleiben kann. Dabei verarmte aber der Organismus an ungesättigten Fettsäuren, so daß die Jodzahl des Blutes von 123 auf 93, der Blutfettgehalt an Arachidonsäure von 3,2 auf 1,8 mg % derjenige an Linolsäure von 5,7 auf 3,2 mg % abgesunken war. Bei weiterer Fortsetzung des Versuches waren sicher Mangelerscheinungen aufgetreten.

Auch der Mensch ist also ebenso wie die Ratte auf essentielle Fettsäuren angewiesen.

Diese sind vor allem in Hammel-, Leberfett-, Butter und Margarine (2—7%) unter den tierischen Fetten und unter den pflanzlichen in besonders großen Mengen von 30—64% in den Ölen von Gersten- und Weizenkörnern, Baumwollsaamen, Maiskörnern und Sonnenblumen enthalten (BORDEY).

McKENZIE u. McCOLLUM vermochten Ratten mit einer Kost, die nur 0,27% Fett enthielt, durch 3 Generationen zu erhalten. Die Voraussetzung war allerdings, daß der Caloriengehalt voll gedeckt war und fettlösliche Vitamine und Linolsäure in ausreichender Menge zugesetzt wurden.

Einen wichtigen Beitrag zu dieser Frage können auch Versuche beim menschlichen Säugling beibringen. F. von GRÖR (unter PIRQUET) zog 2 Säuglinge mehrere Monate lang mit ganz fettfreier Nahrung auf, mußte aber dann beide Versuche abbrechen, weil wegen einer grippeartigen Erkrankung (Gewichtstillstand) eingetreten war. PIRQUET und seine Schüler zogen aus diesen Beobachtungen den Schluß, daß der Mensch auch ohne Fett leben kann. Sie betrachten Fett sozusagen

als konzentriertes Kohlenhydrat. Später haben sie sich allerdings vorsichtiger ausgedrückt (vgl. B. SCHICK). BROCH andererseits stellte auf Grund zahlreicher eigener Beobachtungen das Krankheitsbild einer Dystrophia alipogenetica auf charakterisiert durch Ernährungsstörungen und gesteigerter Empfanglichkeit und Widerstandslosigkeit gegenüber Infektionen infolge Fettmangels. Die meisten Padiater scheinen ihm aber nicht gefolgt zu sein und so muß auch über die Erfahrungen von dieser Seite her ein non liquet gesprochen werden.

Auch der Vegetarianer M. HINDHEAD versuchte zu dieser Frage einen Beitrag zu liefern, indem er erwachsene Menschen 11 Monate hindurch lediglich mit Brot, Kartoffeln, Kohl, Phabarber und Äpfeln ernährte und dabei Wohlbefinden und gute Leistungsfähigkeit feststellte. (Gegen diese Versuche läßt sich einwenden, daß diese Kost keineswegs vollkommen fettfrei war und zur Entscheidung der vorliegenden Frage auch nicht lang genug beibehalten wurde. Der letztere Einwand läßt sich auch gegen die schon erwähnten Beobachtungen von BROWN, HANSEN u. Mitarb. machen, die 2 Erwachsene über 1 Jahr völlig fettfrei bis auf die fettlöslichen Vitamine ohne Störung von Gesundheit und Arbeitsfähigkeit ernährten (vgl. auch J. CHRISTIANSEN).)

Schließlich seien noch einige einschlägige Beobachtungen aus den Unterernährungsjahren des 1. Weltkrieges von KNACK u. NEUMANN sowie MAASE u. ZONDICK über den günstigen Einfluß selbst kleiner Fettmengen bei Ödemkrankheiten erwähnt.

Die gleiche günstige Wirkung von Fettzulagen konnte auch beim Hungerödem der Jahre 1945—1947 beobachtet werden.

Trotz aller Unsicherheiten und Widersprüche kann es wohl keinem Zweifel unterliegen, daß das Fettminimum für Neutralfette sehr niedrig liegt, aber sicher über 0, denn die zum Leben unbedingt notwendigen fettlöslichen Vitamine A, D und E bedürfen zu ihrer Resorption kleiner Fettmengen, welche Galle und Darmsekrete wohl nur in ungenügender Menge liefern können. Hinsichtlich des Vitamins A (kontrolliert an der Nachtschafheit) ist es erwiesen, daß die Zufuhr des reinen Vitamins zur Verhinderung einer Avitaminose nicht genügt. Es müssen gleichzeitig kleine Mengen gewöhnlicher Fette mit verabreicht werden (REMY).

Mit dieser Feststellung und der schon erwähnten Wichtigkeit der Zufuhr bestimmter ungesättigter Fettsäuren besonders für Arbeit und die Immunkörperbildung ist die Ansicht der Hygienekommission des Völkerbundes von 1938, daß nur die fettlöslichen Vitamine von außen zugeführt werden müssen, als irrig erwiesen.

(Weitere Literatur zu dieser ganzen Frage bei E. GRAFF sowie LANG RANKE.)

Es dürfte das Neutralfettminimum nur wenige Gramm betragen, aber das nur bei einer im übrigen um mindestens voll ausreichenden Kost wie im 1943—1945 nicht zur Verfügung stand.

Eine solche Feststellung hat aber nur ein theoretisches Interesse. Es kommt ja nicht darauf an, daß das Leben zur Not noch gerade gefristet wird, sondern die Menschen müssen sich wohl fühlen, leistungsfähig und gegen Infektionskrankheiten resistent sein. Dazu sind aber ganz zweifellos weit größere Mengen als einige Gramm täglich erforderlich. Von VOORDEEN verlangt schon mit Recht all in aus kochentechnischen Gründen zur Herstellung einer schmackhaften Nahrung täglich 20 g. Für von der Völkerbunds-Kommission statuierte Minimalbedarf von 40 g. dürfte wohl zutreffen. Es gibt die gleiche Zahl an. Für eine normale Ernährung ganzer Völker kommt es aber nicht auf die minimal zulässige Menge sondern auf eine optimale Zufuhr an und diese liegt mindestens um 10—100 höher. Aus ethischen und geschmacklichen Gründen werden wir in normalen Zeiten kaum niedriger gehen dürfen, wenn auch der vor dem Kriege

bestehenden weit größere Konsum vor allem in Deutschland und Amerika in folge der Hebung des Lebensstandards als Luxus anzusehen ist der aus vielen Gründen auch nicht wünschenswert ist

Für die Fettzufuhr gibt es auch eine obere Grenze der Verträglichkeit bei deren Überschreitung es zu Hypoglykämie und Ketose kommt Sie wird dann erreicht wenn der Caloriengehalt der Nahrung an Fett 50—60% übersteigt (Lit und eigene Versuche bei LANG RANKE) Das Optimum liegt bei 20—30%

Die bisherige Besprechung galt nur der einen Gruppe von Fettstoffen den Neutralfetten — Die Gruppe der Wachse in denen an Stelle des Glycerins höhere Alkohole der Fettreihe treten und die Kohlenstoffketten der Fettsäuren auf 30 und mehr Kohlenstoffatome ohne doppelte Bindung verlängert sind hat zwar zum Schutze der Oberflächen bei Pflanzen und einigen Tieren (Biene Blattläuse Potwal) eine gewisse Bedeutung spielt aber beim Menschen keine Rolle

Um so größer ist die Wichtigkeit der 3 Gruppe der sogenannten *Lipide* OVERTON verstand darunter Fettstoffe die in fetten Ölen leichter löslich sind als in Wasser BANG sogar alle Zellbestandteile die in organischen Lösungsmitteln (Alkohol Äther Benzol Chloroform usw) löslich sind Es empfiehlt sich mit THANNHAUSERS scharferer Definition unter Lipiden solche Fettstoffe zu verstehen die Glykoside ein oder mehrwertiger Alkohole sind die mit langgliedrigen Fettsäuren Ester bilden

Die Lipide zerfallen in ihrem chemischen Aufbau nach KLENK u a in 3 Hauptgruppen 1 die Phosphatide (Lecithine Cephaline und Sphingomyeline und ihre Derivate) 2 Cerebroside (Cerebron Kerasin Nerven und Orynnervon) 3 Sterine mit dem Hauptvertreter Cholesterin Es bleibt noch ein unerforschtes Restgemisch nicht genauer definierter unverseifbarer Substanzen Auf die Chemie dieser zum Teil sehr kompliziert zusammengesetzten Substanzen soll erst so weit sie medizinisch von Interesse sind später bei Besprechung der Lipidosen eingegangen werden

An dieser Stelle interessiert nur die Frage nach den Sonderaufgaben dieser Stoffe im Organismus und in der Ernährung Leider muß man sagen daß wir vorläufig darüber noch sehr ungenügend orientiert sind vor allem wegen der Kompliziertheit der chemischen Methoden Die Lipide spielen im Gegensatz zu den Neutralfetten wegen ihrer geringen Menge im Organismus und in der Nahrung energetisch höchstens eine ganz untergeordnete Rolle Ihre Bedeutung liegt auf physiko chemischem und vitaminalem Gebiete Sie finden sich in jeder Zelle sowie an den Grenzflächen der Zellverbände und sind von maßgebender Bedeutung für Ein- und Austritt von Nährstoffen oder deren Abbauprodukten in die Zelle Dafür spricht vor allem die Konstanz ihres absoluten und relativen Gehaltes in den Zellen Auf der anderen Seite sind sie zum Teil wie das Cholesterin Nuttersubstanzen von Vitaminen

Die 3 Phosphatide sind anscheinend überall in den Geweben vorhanden und auch im Blute nachweisbar 1 l Serum enthält normalerweise 15—2 g Gesamtphosphatide darunter 0.5 g Cephalin (vgl BURGER) Das im Gehirn reichlich vorhandene Sphingomyelin spielt offenbar bei der Funktion des Nervensystems eine große Rolle Höchstwahrscheinlich kann der Organismus Phosphatide selbst bilden Für den Seidenspinner ist das schon von TICHOMIROFF (1885) bewiesen der in den entwickelten Larven mehr Phosphatide als im unentwickelten Ei fand Ferner fand FINGERLING in den Eiern lipoidarm ernährter Enten mehr Phosphatide als in der Nahrung zugeführt waren Für die Synthese entscheidend sprechen die Fettversuche mit markiertem Kohlenstoff Es ist anzunehmen daß auch der Mensch diese Synthesen durchführen kann und daher in diesem Punkte von der Nahrungszufuhr unabhängig ist Für das Sphingomyelin hat GOBEL das sehr

wahrscheinlich gemacht, daß das aus menschlichem Gehirn dargestellte Sphingomyelin bei Verfütterung quantitativ oder nahezu quantitativ wieder ausgeschieden wird. Auch hier hat die Isotopenmethode die Entcheidung gebracht.

Für die *Cerebroside* über die wir dank KLENK's mühsamen Untersuchungen chemisch gut orientiert sind, läßt sich wohl das gleiche annehmen, obwohl bisher zwingende Beweise nicht vorliegen. Auch diese Lipoidgruppe findet sich angereichert im Gehirn. Nach KLENK sind sie vielleicht ebenso wie die Sphingomyeline mit ihren 18 und 24 gliedrigen C-Ketten stabilisierte Zwischenprodukte der Fettbildung aus Zucker.

Während die bisher betrachteten Lipide offene Kohlenstoffketten haben, ist die 3. Gruppe, die *Sterine*, durch untermittelte Strukturen gekennzeichnet. Die wichtigsten Vertreter dieser Klasse sind die Cholesterine, die in allen tierischen Zellen und Flüssigkeiten, besonders in der Galle, enthalten sind.

In höheren Tieren kommt nur ein Sterin, das Cholesterin, mit der Bruttoformel  $C_{27}H_{46}O$  vor. Ein Isomeres (das Isocholesterin) findet sich im Wollfett der Schafe. Die Sterine der niederen Tiere und Pflanzen, die wir in der vegetabilischen Kost zu uns nehmen, werden als Phytosterine bezeichnet. Sie haben aber die gleiche Bruttoformel und elementare Zusammensetzung wie das menschliche Cholesterin, mit dem sie stereoisomer sind. Die Aufklärung der Konstitution des komplizierten Viererrings mit seinen aliphatischen Seitenketten gelang WINDAUS. Sterine sind auch von ihm und anderen synthetisiert worden. Bei fettreicher Ernährung werden täglich 1–1½ g dem Körper zugeführt. Sie können nur nach Lösung in Neutralfett resorbiert werden. Spaltende Fermente finden sich im Duodenalsaft, Pankreassaft und Galle. In der Körperflüssigkeit ist das Cholesterin hauptsächlich als Ester enthalten. Der Blutgehalt, der ziemlich konstant gehalten wird, schwankt zwischen 0,11–0,24%.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß das überall im Körper vorhandene Cholesterin lebensnotwendig ist. Es ist Bestandteil und Bildungsmaterial der wichtigen Gallensauren. TRANVHALSER, dem wir ausgezeichnete Darstellungen des Cholesterinstoffwechsels verdanken, berechnet, daß täglich 0,1–0,5 g Cholesterin durchschnittlich ungefähr die gesamte normalerweise in der Nahrung aufgenommene Menge durch die Galle ausgeschieden wird. Dazu kommen 0,1 g in Haut und Hautdrüsen sowie Spuren in Sputum und Harn anscheinend als Abnutzung von Bronchien und Nierenepithelien. Die endogene Quote wird von TRANVHALSER auf 0,03 g geschätzt. Die normalerweise ziemlich konstanten Blutcholesterinwerte und die große biologische Bedeutung dieses Fettstoffes sprechen für regulatorische Vorrichtungen zur Konstanterhaltung des Cholesteringehaltes im Blut und Gewebe. Die entscheidende Rolle scheint dabei die Leber zu spielen. Bei Parenchymerkrankungen der Leber kommt es meist zu einer Steigerung des Gesamtcholesterins (freies und verestertes) im Blut, während Leberatrophie die Werte herabdrückt. Auch der Anteil der beiden Cholesterinarten am Gesamtcholesterin kann sich ändern. Steigerungen des Cholesteringehaltes im Blute findet man, da Cholesterin fast überall im Körper Begleiter des Neutralfettes ist, bei Hunger und zehrenden Krankheiten, besonders Tuberkulose, bei Diabetes und degenerativen Nierenerkrankungen (Lipoidnephrose), ferner bei Xanthomatosen. Das in jeder Zelle und in allen Stoffen vorhandene Cholesterin hat vielleicht dort weniger eine chemische als eine physiko-chemische Bedeutung, vor allem für die Zelloberfläche. Es teilt die Oberfläche mit anderen Lipiden und läßt sich vorläufig, in seiner Eigenart noch nicht genau angeben. Sicher spielt es wohl für die Permeabilität der Zelloberflächen eine Rolle und zwar vielleicht als Antagonist des Lecithins. Der von WESTPHAL behauptete Einfluß auf den Blutdruck scheint mir noch nicht genügend bewiesen zu sein. Da man bei Herbivoren durch große Cholesterindosen

atheromatose Veränderungen erzielen kann wird von manchen Seiten eine Rolle dieses Fettstoffes auch für die Entwicklung der menschlichen Arteriosklerose behauptet. Wahrscheinlich handelt es sich aber ähnlich wie beim Kalk nur um eine sekundäre Ablagerung in den aus ganz anderen Gründen primär degenerativ geschädigten Gefäßwänden. Vermehrte Speicherungen finden auch in Nebennieren und Ovarien statt ohne daß deren Bedeutung bisher geklärt ist.

Kann der Organismus diesen wichtigen Fettstoff selbst herstellen? Diese Frage war lange strittig. Heute ist sie dank den älteren Untersuchungen vor allem von THANNHAUSER sowie den neuesten mit der Isotopenmethode von SCHÖNHEIMER u. Mitarb. endgültig zu bejahen. Während es THANNHAUSER beim Menschen nicht gelang mit einer cholesterinarmen Ernährung eine sichere länger dauernde positive Bilanz zu erzielen, waren Hunderversuche beweisend. BEUMER u. LEHMANN ernährten 2 Hunde gleichen Wurfs 4 Wochen lang cholesterinarm. Beide zeigten eine negative Cholesterinbilanz d. h. es wurde mehr Cholesterin ausgeschieden als eingeführt. Die Gesamtanalyse der getöteten Tiere auf Cholesterin ergab bei einer Zufuhr von 0.0655 und 0.0802 g einen Gehalt von 1.045 bzw. 0.924 g d. h. einen etwa 30fach höheren Betrag. THANNHAUSER u. JENKE benutzten Gallen fistel Hunde, da die Gallensäuren nach WINDAUS das gleiche Ringsystem wie das Cholesterin besitzen. Bei cholesterinfreier Ernährung wurden täglich in der Galle 0.7—1.5 g Gallensäure ausgeschieden, Mengen die viel zu groß sind, um aus Körperreserven gebildet zu werden. Sie müssen daher vom Organismus fortlaufend synthetisiert sein. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß beim Menschen die Dinge genau so liegen, doch ist hier der Beweis schwerer zu erbringen (vgl. SCHALLY), da die Isotopenmethode hier schwer verwendbar ist.

Für ein besonders geartetes Sterin besteht allerdings eine Ausnahme, das Ergosterin, das zu etwa 2% dem gewöhnlichen Cholesterin anhaftet. Es ist die inaktive Vorstufe des Ergosterals, des Vitamins D.

Bis auf das Ergosterin können demnach anscheinend auch alle Lipide vom Körper selbst gebildet werden, nur für die Cerebroside steht der allerdings außerordentlich schwer zu führende Beweis noch aus. Wenn der Körper auch die Synthese durchzuführen vermag, so ist damit noch nicht bewiesen, daß er unabhängig von der Zufuhr immer in einem für den Ablauf der Lebensfunktionen notwendigen Umfange tut. Es ist schon möglich, daß die weit verbreitete Ansicht, daß die enorme Abnahme der geistigen Leistungsfähigkeit in Hungerszeiten vor allem in puncto Gedächtnis und Konzentrationsfähigkeit zum Teil auf eine ungenügende Versorgung des Gehirns mit den spezifischen Lipoiden zurückzuführen ist, nicht ganz fehlgeht. Der Minimalbetrag liegt sicher außerordentlich niedrig, aber es läßt sich dafür kein Maß angeben, ebenso wenig wie für den Optimalbedarf. Er dürfte aber mit den oben genannten Beträgen für Fette genügend mitgedeckt sein. Größere Cholesterinmengen in der Nahrung wirken jedenfalls in Tierversuchen ungünstig und sind daher auch beim Menschen zu vermeiden.

Die schon im Kriege einsetzende zunehmende Fettarmut der Nahrung legte den Gedanken nahe, für die Ernährung zusätzlich synthetische Fette zu verwenden. Die Versuche, durch Oxydation von Paraffin Fettsäuren herzustellen, gehen schon auf HOFSTATTER (1854) zurück. Im ersten Weltkrieg war im Prinzip das Problem schon gelöst, es fehlte aber das geeignete Ausgangsmaterial. Bei der Benzinsynthese im FISCHER-KROPSCHEN Verfahren, in dem eine Kohlenwasserstoffsynthese aus Wasserläs mit Hilfe von Katalysatoren durchgeführt wird, fallen im sogenannten Gatsch 9% höhere Kohlenwasserstoffe an, die für die Fettsynthese geeignet sind. Da auch synthetisches Glycerin in genügender Menge zur Verfügung stand, gelang es auf Grund der Initiative von A. IMHAUSEN-WITTEN der chemischen Großindustrie (Firma Henkel & Co. und J. G. F. Märkische Seifenindustrie) geeignete

synthetische Fette von  $C_{16}$ — $C_{18}$  herzustellen [Zus bei G SCHILLER sowie LANG RAYNE (Z)] Versuche von FLOSSNER ORFEDTSE an unserer Klinik THOMAS u a (Lit bei FLOSSNER) zeigten daß solche Fette die fast ganz gesättigt sind und zu etwa gleichen Teilen gerade und ungerade C Ketten enthalten nicht nur vom tierischen und menschlichen Organismus verwandt werden sondern auch in Mengen bis etwa 50 g einen Teil des normalen Nahrungsfettes ersetzen können THOMAS und WEICHEL machten aller hin s gewisse Vorbehalte gegen die anfanglichen Präparate weil im Harn vermehrt Bernsteinsäure und höhere Dicarbonsäuren auftraten aber die vervollkommneteren Fette zeigten diesen Mangel nicht mehr Die Ausnutzung der synthetischen Fette im Darm ist mit 92—94 % sehr gut Es kommt ebenso wie bei Normalfetten zu einer Steigerung des Blutfettes und Blutacetons sowie einer spezifisch dynamischen Grundumsatzsteigerung Abbauprodukte in Gestalt von Dicarbonsäuren bis maximal 6% bei unzureichend großen das Allgemeinbefinden störenden Mengen und nicht ganz einwandfreien Präparaten erscheinen im Harn Bei langdauernder Darreichung sind wir über 50—80 g täglich nie hinausgegangen Bei solchen Mengen treten abgesehen von sehr darmempfindlichen Menschen keine Störungen ein auch nicht bei Magen darmlranken Ich selbst habe an viele Hunderte von anderen Versuchspersonen (FLOSSNER) Jahre hindurch die e Fette zu mir genommen selbstverständlich immer neben Normalfetten Als Auf trich aufs Brot eignen sie sich trotz ihres butterähnlichen Aussehens nicht wohl aber als Zusatz zu Gemüsen Breien usw Sie haben den großen Vorteil der Haltbarkeit Ihr Geschmack ist ziemlich indifferent So war das Problem der synthetischen Fette theoretisch und praktisch gelöst wenn es auch an vereinzelt skeptischen Stimmen nicht fehlte [vgl z B MEYER DORING (1949) dort auch weitere Literatur] Sie können einen Teil des normalen Nahrungsfettes ersetzen Da ist auch die Ansicht von LANG RAYNE (Z)

Da heute in Deutschland die Ernährung glücklicherweise wieder normal geworden ist hat die Frage der synthetischen Fette nur noch ein theoretisches Interesse das in den letzten Jahren allmählich erlischt

Auch der Fett Haushalt wird mindestens soweit die Fettdepots in Betracht kommen zentralnervös gesteuert Dafür sprachen schon klinische Beobachtungen wie der halbseitige Fettschwund und die cerebrale Fettsucht ferner die reichliche Nervenversorgung vieler Fettzellen mit wirklosen wahrscheinlich sympathischen Fasern (DOZIEL WASSERMANN u a Lit bei RAAB) Dem zwingenden Beweis erbrachten experimentelle Versuche von PAUL WERTHEIMER GRÜNTAL u STRIECK (unter GRAFE) mit ihren Mitarbeitern Sokannten GRÜNTAL u STRIECK direkt durch isolierte Hypothalamuserletzungen bei histologisch nachgewiesener intakter Hypophyse in mehreren Fällen eine e hte schwere cerebrale Fettsucht mit typischer Stoffwechsel senkung erzeugen Das gleiche Krankheitsbild sah PAUL bei einer ziemlich isolierten Encephalitis des Tuberculi einereims Die afferenten Bahnen für das Depot fett verlassen das Rückenmark in den oberen Brustsegmenten (WERTHEIMER PAUL) Über afferente Bahnen ist noch nichts Sicheres bekannt Auch der Lipidstoffwechsel scheint vom vegetativen Nervensystem abhängig zu sein doch sind diese Verhältnisse noch zu wenig eindeutig untersucht

## Literatur

### 1 Zusammenfassung der Darstellungen

(Vgl auch die Zusammenstellung des vorigen Kapitels S 9ff)

- ABDERHALDEN E. Lehrbuch der physiol Chemie u Aufl 1923  
 BERG R. Fischeiherf und Mineralstoffwechsel bei e nstlicher Ernährung Leipzig (1931)  
 BERTRAM E u A BORSTEIN M s. Fischeiherf und Mineralstoffwechsel Handb d norm u pathol Physiol  
 Bd 2 S 84 Fischeiherf und Mineralstoffwechsel



CATHCART D The physiology of protein metabolism 2 Aufl London Longman Green & Co 1921 — McCOLLUM E V u H SIMMONDS Neue Ernährungslehre deutsch von E ASHER Berlin u Wien 1928

HOSSLIN H v Verdaulichkeit Bekommlichkeit und Wirksamkeit unserer Ernährung 2 Aufl Berlin München Urban & Schwarzenberg 1948

LANG K Der intermediäre Stoffwechsel Berlin Göttingen Heidelberg Springer 1957  
NEUBAUER O Intermediärer Eiweißstoffwechsel Handb d norm u pathol Physiol Bd 6 S 671 1958

OPPENHEIMER C Handb d Biochem 2 Aufl (1924—1927) und Ergänzungswerk 193—1934 Abschnitte von GOTTSCHALK STARLING u PINCUSSEN MAGNUS LEVY FURTH, CASPARI u STILLING ISAAC KOPFHAMMER

PFÄU P Med Klin 13 249 (1946)

ROSE W C Physiologie Rev 18 109 (1938) — J of Biol Chem 148 457 (1943)

## II Einzelarbeiten

### a) Hinsichtlich Eiweiß

ABDERHALDEN E u Mitarb Z physiol Chem 88—96 (1912—1918) — ABDERHALDEN E Zit bei H v HOSSLIN (Z) — ICHÉLIS u H NOTHURFT Pflügers Arch 241 661 242 200 (1939)

CHITTENDEN R Physiol economy in nutrition New York Stokes & Co 1904 — McCLELLAN SPEYGER and FALK J of Biol Chem 93 419 (1936)

EDELSTEIN F u L LANGSTEIN Z Kinderheilk 20 112 (1919)

FISCHER E Untersuchungen über Aminosäuren Polypeptide und Proteine 1899—1906 FOLIN O Amer J Physiol 18 117 (1905)

GRATE E u Mitarb Z physiol Chem 77—84 (1912—1914) — Dtsch Arch klin Med 114 448 (1915) — GRAPP E Die nervöse Regulation des Stoffwechsels In OPPENHEIMERS Handb d Biochem 2 Aufl Ergänzungswerk Bd 3 1935

HEINBECKER J of Biol Chem 40 461 (1928) 93 327 (1931) — HINDEDE M Eine Reform unserer Ernährung deutsch von G BARON Leipzig 1908

JABSEN W H Z klin Med 88 221 (1919)

KOCHER P A Dtsch Arch klin Med 114 106 (1914) — KRAUSS E Dtsch Arch klin Med 100 13 (1926) — KUHNAU I Arztl Wschr 1946 H 1/2 S 161

LANDEROREN Sland Arch Physiol 14 112 (1903) — LANG K Klin Wschr 1946 H 24/25 S 885 — LAUSER K Dtsch Arch klin Med 146 323 (1926)

MACKENZIE G G and E V McCOLLUM Amer J Hyg 2, 1 (1939) — MADDEN S C u Mitarb J Exper Med 74 277 (1943) 79 607 (1944) 82 77 (1945) — MENDEL L B Erg Physiol 11 418 (1911) — MICHAUD L Z physiol Chem 49 405 (1909) — MITCHELL H H and HAMILTON Biochemistry of Amino Acids New York 1959 — MÜLLER F 109 Dtsch med Wschr 1902 Nr 16 u 17

POTI zit bei H v HOSSLIN (Z) — PFLÜGER E Pflügers Arch 90 98 (1891)

RAUSCH F Klin Wschr 1946 H 11/12 S 169 — ROSE C Z exper Med 94 579 (1934) POSE C u P BERG Munch med Wschr 1918 Nr 37 — RUBNER M Arch f Hyg 68 38 (1908)

SCHMIDT E Kurzes Lehrbuch der chemischen Physik 4 Aufl S 68 Berlin Karger 1937 — SCHONHEIMER R and D PITZENBERG Physiologie Rev 20 218 (1940) — SCHONHEIMER R The dynamic state of Bodily constituents Cambridge Harvard Univ Press 1942

SHERMAN H C J of Biol Chem 41 97 (1920) — SUGGEND B Arch f Verd strkh 4, 364 (1929) 46 262 (1929) — Z exper Med 67 592 (1929) 7, 119 (1930)

TERRONE Arch internat Physiol 98 101 (1927) — THOMAS C Arch f Anat u Physiol Physiol Abt 219 (1909) — THOMAS K Arch f Anat u Physiol Physiol Abt Suppl S 249 (1910)

VOIT C Physiologie des allgem Stoffwechsels und der Ernährung In HERMANN'S Handb d Physiol Bd 6 S 1 269 (1881)

WARBURG O Erg Physiol 14 253 (1914) — WERCH I A and E GOETTSCHE Bull Johns Hopkins Hosp 63 181 (1938) 64 425 (1939) — WIPPLE and others J of Exper Med 67 675 (1938) 69 71 (1939) 3 571 (1941) 8 181 (1944)

ZISTERER Z Biol 53 15, (1910)

### b) Hinsichtlich Kohlenhydraten

BEATTIE J Chemistry and Industry 104 1950 — BERNAUER K Grundzüge der Chemie und Biochemie der Zuckarten Berlin Springer 1933 — BLEISTREU M Pflügers Arch 8, 345 (1901)

FISCHLER F Physiol u Pathol der Leber 2 Aufl Berlin Springer 1956

KINBERG G Sland Arch Physiol 2, 291 (1911)

SCHONORFF H Pflügers Arch 93 191 (1903)

ZELLER Arch f Anat u Physiol Physiol Abt S 213 (1914)

## c) H n

## Fet n

- APPEL H G G BEFOER W BOHM W K G SCHILLER Z physiol Chem 96  
158 (1940) — ARON H Biochem Z 9  
BANG J Biochem d Lapode W al  
Man ellettsucht Med Vd 10 337 (194  
Die Ernährung 8 209 (1943) — BEUMER H  
BLOCH C E Jber Kinderheilk 89 4  
9 Nr 4 (1948) — BROUW W P A I  
Soc Exper Biol a Med 36 981 193  
(1938) — BURGER M Fette und Lipide  
Urban & Schwarzenberg 1933 — BRU  
9 1 (1937)
- CHRISTIANSEN J Arch f H g 114  
FALK J of Biol Chem 93 419 (1931)  
DRUMMOND I O J of Physiol 4 3 9  
ECKSTEIN H C Fat in nutrition  
137 1 0 (1949) — ELVENJES J D  
a E NESE W physiol Chem 14 1 1 1  
FELIX K u F SCHUTTE Zur lly l  
inn Med Verh 191 (1949) — FROEHL  
FLOSSNER O Syntet Pette Lepz  
GUBEL Untersuchungen uer l c f  
1948 H 13/14 S 299 GRAPE l f  
E Zur Frage des Fettminimums Ar l  
Z 97 311 (1918) — GRUNTHAL f v M  
Pharmakol 14 30 (1939)  
HINDRICH M Skand Arch l ol 1  
91 3 (1854) — HUMEL LUNN S 21  
(1938) 33 7 9 (1940) 34 8 9 (1941)  
IMHAESEN l Fetto u Seifen 11 411 193  
ALEX E Lpo dosen Verh Ges v r  
part 1938 — KNAACK u NEUMANN D  
Hofme ters Betr G 150 (1900) — M h t z r and McCOLLICK Biochem c J 73  
93 (1933)
- LEDWIO W Med zin Chemie IV 5 0 Lrl n 194  
MAAS H ZONDER D H n erol m 5 9 Lepz o Th mo (1900) — MAISONOV  
F Ann Med 780 (19 0) — MEYER D r t o H H Kln Wschr 1949 H 1/3 113  
NOORDEY C von u H SALO ION H d b d Ernährungslehre H I I Berlin Sprin  
(19 0)
- OSERDISSE K Z exper Med 114 60 (1914) — OSBORNE and MENDY Feeling  
experiments with isolated food substances Carn Inst Publ Nr 1 6 1911 — J of Bol  
Chem 4 14 (19 0) — OVERTON H Studien über Narkose Jena 1901  
RAAB W Kln Wschr 1931 8 P r v H l l ol Gesichtspunkte zur Ernährungs  
Notizen Vortrag Med Ges Göttingen 31 191 Pef Di ol med Wschr 1910 S 39  
FURBER M F von LEIDENS Handb d Ernährungs therap e 2 Aufl Bd 1 5 43 (1902)  
S zungsbere preuß Akad d Wsensch 394 (1) (1) und Z ammenfass Handb l s z  
u path l Physiol Biol 11 134 (19 5)  
CHALLY Erg inn Med 40 490 (1936) — SCHICK Fr inn Med 16 394 (1  
Z h n l rheid 4 (1919) — SCHILLER C Z Leben m telunters 1 1 4 1  
SCHWEDORFF D Ph ers Arch 99 191 (1903) — SKRAFT F STRICK u J  
Z physiol Chem 19 1 (1939) — S FLEY MACLEAN and NEY Biochem c J 3  
(1934) 71 884 (1941)
- THANNHAUSER S J Di ch Arch Kln Med 141 990 (19 3) — Lehrb  
we heel und Stoffwechselkra M 5 493 München J f Bergmann 19  
RABER S J LVDPELV u JENKE Arch exper Path u Pharmacol  
308 (19 3) 13. 131 (19 3) — Kln W l r 194 10 — THOM K u W  
med Wschr 1916 H 1 4 S 18 — TICH PROFF A E l v d Cl m 9 61  
WACNER K H Z physiol Chem 153 (1940) — WERTHMEYER l f  
13 2 9 998 (19 1) — WESTFAL A Diel Konr f inn Med 19  
TE Biolog cler l f Um un l Abbau l n Ammonsäuren luf auf d m  
Med Verl S 1 1 1919 — WINDAU A Hal t l ruf Fr burg 1900  
be THANNHAUSER  
ZIEGELMAYER W Poh toff Fragen der de tchen Volksernährung  
Steinkopf 1930 — Ernährung des l e tchen Volkes Aufl. Dresden u Le

## 4 Die Aufgaben der anorganischen Nährstoffe

Wenn auch die Bedeutung der Mineralen für die Ernährung schon seit FORSTER (1873) — der Hunde die mit ausgelaugtem Fleische und nur 0,8% Asche ernährt wurden bald sterben sah — erkannt wurde so hat sich doch die klassische Stoffwechselphysiologie von LAVOISIER bis RUBNER im allgemeinen mit den Problemen des anorganischen Stoffwechsels nur am Rande beschäftigt. Der Hauptgrund war wohl der daß eine an organischen Nahrungsmitteln ausreichende Kost in der Regel auch genügende Mengen von anorganischen Nährstoffen enthält. Dazu kam allerdings daß die methodischen und physikalisch-chemischen Voraussetzungen für ein fruchtbares Studium dieses Teils des Stoffwechsels erst seit einigen Jahrzehnten geschaffen sind.

Der anorganische Stoffwechsel ist das weitaus komplizierteste Gebiet des gesamten Nährstoffumsatzes. Er umfaßt eine Fülle von Einzelstoffen die in engster Abhängigkeit voneinander stehen und zum Teil sehr vielseitige allgemeine und spezielle Aufgaben haben. Trotz der großen Fortschritte von Chemie und physikalischer Chemie sind wir auch heute noch weit entfernt einen vollen Einblick in dieses schwer überschaubare gewaltige Gebiet zu besitzen. Vor allem sind die innigen Verflechtungen mit dem organischen Stoffwechsel noch in vieler Hinsicht ungeklärt.

Im Rahmen dieses Buches kann ich nur die allerwichtigsten Tatsachen bringen und verweise im übrigen auf die zusammenfassenden allerdings zum Teil älteren Darstellungen der Lehr- und Handbücher von L. LOEB, P. MORAWITZ u. W. NONNEVBRUCH (Z), GOLLWITZER MEIER (Z), HEUBNER MEYER BISCH (Z), M. B. SCHMIDT (Z), KLINKE, BURGER, CANTOROW, LANG u. RANKE sowie die monographischen Darstellungen von ALBU u. NEUBERG, BERG (Spurenelemente) und KLINKE (Z) (1931), THANNHAUSEN (Z) und hinsichtlich der physikalisch-chemischen Grundlagen auf HOBEL (Z), SCHADE (Z), MICHAELIS (Z), EICHWALD u. FEDOR (Z). Berücksichtigt seien in meiner Darstellung im allgemeinen nur die Verhältnisse beim Menschen.

Die biologische Bedeutung der Salze ist eine ganz verschiedene je nachdem sie wie etwa Arsen und Eisen, Jod und andere organisch gebunden oder in rein anorganischer Form zur Wirkung kommen. Entscheidend für die biologische Reaktion ist die Frage der Dissoziation d. h. die Fähigkeit als freies Ion aufzutreten wie es z. B. der Fall ist wenn durch eine wäßrige Lösung von Salzsäure der elektrische Strom hindurchgeschickt wird. Dann scheidet sich an der Eintrittsstelle des Stromes (Anode) freies Chlor an der Austrittsstelle (Kathode) freies Wasserstoff ab. Diese Fähigkeit den elektrischen Strom zu leiten und in charakteristischer Weise nach der Anode oder Kathode zu wandern hat FARADAY veranlaßt solche Stoffe *Elektrolyte* zu nennen. Da er weiter nachweisen konnte daß bei diesem Leiten und Wandern die Bestandteile des gelösten Stoffes tatsächlich mit bestimmten Mengen Elektrizität sich laden und sie verschieben (z. B. der Wasserstoff positive Elektrizität von der Anode zur Kathode, das Chlor negative von der Kathode zur Anode) so hat er diesen elektrisch geladenen Atomen oder Molekülen den Namen *Ionen* (von *εἶμι* = gehend) gegeben. Haben sie positive Ladung die an der Kathode deponiert wird so spricht man von *Kationen* wie  $\text{Cl}^-$  bei negativer Ladung die zur Anode wandert von *Anionen* ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{H}^+$ ).

Elektrolytische Zersetzung ist also Voraussetzung für die Leitung des Stromes und den Zerfall in positiv und negativ geladene Teilchen. Je stärker eine Salzlösung elektrolytisch dissoziiert ist um so stärker ihre biologische Wirksamkeit.

# Die Aufgaben der anorganischen Nährstoffe

Elektrolystoffwechsel ist aber nicht identisch mit Mineralstoffwechsel sondern umfaßt nur einen Teil von ihm wenn auch den größten und physiologisch wichtigsten

Wie wir es auch im organischen Stoffwechsel haben die Salze speziell die Elektrolyte gemeinsame Aufgaben in denen sie sich weitgehend vertreten können und Sonderaufgaben die nur das einzelne Salz erfüllen kann und für die auch hier wieder das Minimumgesetz gilt

Die im menschlichen Organismus vorkommenden Aschenbestandteile sind Natrium Kalium Magnesium Calcium Eisen Phosphor Schwefel Chlor Jod dazu kommen noch kleinste Mengen von Fluor und Selenium Lithium Bor Vanadium Arsen Brom und Kobalt von Kupfer Zink bei niederen Tieren auch von Aluminium und Vanadium Fraglich sind Arsen Chrom Gold Molybdän Nickel Titan Radium Uran Zinn

Diese lange Aufzählung und die kaum überschaubare Fülle von Möglichkeiten wie diese Aschenbestandteile sich miteinander und mit organischen Stoffen verbinden können zeigt zur Genüge welche ungeheuer komplizierten Probleme der Mineralstoffwechsel aufwirft

Gemeinsam ist allen wichtigeren d. h. in größeren Mengen vorkommenden Salzen die Aufgabe das zum ungestörten Ablauf der Lebensvorgänge nötige physikalisch chemische Milieu des Körpers konstant zu erhalten Die wichtigsten Faktoren sind dabei die H Ionenkonzentration und die Isotonie von Blut und Gewebe ferner für gewisse kolloidchemisch und biologisch wichtige Ionen

$\left( \frac{[H]}{[Ca]} \frac{[Na]}{[K]} \right)$  das Ionengleichgewicht  
Die H Ionenkonzentration des venösen Blutes ist  $= 7.3 \times 10^{-8}$  (7.29 — 7.42) des arteriellen Blutes  $= 7.45 \times 10^{-8}$  —  $7.23 \times 10^{-8}$  des lebenden Gewebes wohl etwa 6.8 wobei in den Zellen selbst je nach ihrer Tätigkeit vorübergehend auch erhebliche Abweichungen vorkommen können (vgl. vor allem MICHAELIS (Z)) Diese Werte werden mit  $pH$  bezeichnet und bedeuten aus Zweckmäßigkeitsgründen eingeführt den umgekehrten Logarithmus der Wasserstoff Ionenkonzentration

Diese Konzentrationen sind gewöhnlich im Organismus sehr niedrig Ist in einer Flüssigkeit soviel H vorhanden wie einer  $10^{-10}$  Mol/Liter Normallösung entspricht so wird dies zur Vermeidung der vielen Nullen mit der Potenz  $10^{-10}$  geschrieben  $10^{-10}$  H H 7 wird  $pH$  genannt H — 7 der umgekehrte Logarithmus  $-10^{-10}$  H H 7 wird  $pH$  genannt

Die genannten Zahlen liegen dem  $pH$  des reinen Wassers ( $= 7.0$ ) nahe und aber wenigstens im Blute etwas nach der alkalischen Seite verschoben im Gewebe wohl eher nach der sauren Die selbst in pathologischen Fällen wie z. B. im Coma diabeticum nur selten durchbrochene Offenbarkeit für die Aufrechterhaltung des Lebens auf die Dauer absolut notwendige Konstanz wird durch Puffersubstanzen (vor allem Carbonate und Eiweißkörper) ferner Atemmechanik und Ventilation eventuell besondere intermediäre Umsetzungen wie  $NH_3$  Bildung usw. aufrecht erhalten An allen diesen Vorgängen sind anorganische Salze vor allem solche der Kohlensäure und der Phosphorsäure die wegen ihrer zwei bzw. drei Wertigkeit sehr verschiedenartige Salze mit sehr verschieden starkem H Ionen gehalt bilden können in erster Linie beteiligt Besonders eignet sich dafür die Kohlensäure die als nahezu indifferentes  $CO_2$ ,  $H_2CO_3$ , also als leichte Säure ferner als  $NaHCO_3$  und  $Na_2CO_3$  (also in Form eines schwachen sauren und alkalischen Salzes) auftreten kann Die Tatsache daß die Kohlensäure flüchtig ist und je nach dem Erregungszustand des Atemzentrums das nach WINTERSTEIN'S Regulations-theorie seinerseits in seiner Erregbarkeit von der Wasserstoffzahl der umfließenden Körperflüssigkeit bzw. des Atemzentrums selbst und der Durchlässigkeit für die die Reaktion bestimmenden Bestandteile abhängt vermehrt oder vermindert

abgegeben werden kann (Zusammenfassung bei H. STRAUB) bringt ungeheuer feine Regulationsmöglichkeiten mit sich, die vom Organismus weitgehend ausgenutzt werden.

Auch der *osmotische Druck* zeigt eine weitgehende Konstanz, d. h. die Gesamtsumme der im Blutserum gelösten Ionen und Moleküle ganz unabhängig von ihren sauren oder alkalischen Valenzen ist stets annähernd die gleiche. Wie empfindlich schon kleine Schwankungen hier wirken, zeigen die Versuche von J. LOEB und WARBURG bei Fingerringen. Als leicht und einfach zu bestimmendes Maß für den osmotischen Druck dient die Gefrierpunktniedrigung. Diese beträgt nach HAMBURGER im normalen Blute  $\Delta = -0,526$  und ist abhängig von der Gesamtzahl der in der Flüssigkeit gelösten Ionen und Moleküle. Je größer diese ist, um so mehr entfernt sich der Gefrierpunkt von 0, dem Gefrierpunkt des reinen Wassers.

Änderungen des osmotischen Druckes, d. h. also von  $\Delta$ , wirken nicht so deletär wie Verschiebungen der H-Ionenkonzentration. Schon beim Normalen zeigen sich nach Wasser- oder Salzzufuhr unter Umständen gewisse Schwankungen, größer werden sie vor allem nach oben bei gewissen Formen der Niereninsuffizienz, deren Stärke in gewissem Sinne in den Änderungen von  $\Delta$  sich äußert, so daß hier diagnostisch wertvolle Kriterien vorliegen (vgl. vor allem v. KORNYI).

Die physiologische Wirkung der Elektrolyte beruht auf drei Eigenschaften: erstens der elektrischen Ladung ihrer Ionen, zweitens auf ihrer Wirkung auf die Eigenschaften des Lösungsmittels (Lyotrope Wirkung) und schließlich auf der chemischen Eigenart ihrer Ionen.

Außer den elektrolytisch dissoziierten Salzen spielen vor allem für das physikalisch-chemische Milieu des Körpers noch die sogenannten Kolloide, die mit ihnen in engster Wechselwirkung stehen, eine wichtige Rolle.

Nach TH. GRAMM, der zuerst die Gesetze der Diffusion auffand, versteht man darunter die nicht dialysierbaren Stoffe in einer wässrigen Lösung, während die durch die Trennungsmembran hindurchgehenden Stoffe Kristalloide genannt werden. Während die letzteren einen starken osmotischen Druck ausüben, ist das bei den Kolloiden nur in geringem Maße der Fall. Sie können sowohl positiv wie negativ elektrisch geladen sein. Entgegengesetzt geladene Teilchen fallen sich gegenseitig aus. Eine scharfe Trennung zwischen Kolloiden und Kristalloiden läßt sich nur hinsichtlich ihrer Teilchengröße durchführen. Je größer die Teilchen, um so schwerer die Dialyse. Die Kolloide können sowohl gelöst (Solzustand) wie ungelöst sein (Gelzustand). Beide Zustände können teils reversibel, teils irreversibel ineinander übergehen. Die Kolloide können sich an bestimmten Stellen anreichern (Adsorption) und wechselnde Mengen Wasser aufnehmen (Hydratation). Biologisch wichtig ist außerdem ihr elektrischer Zustand. Bei Verlust der elektrischen Ladung geht das Sol in das Gel über, d. h. es kommt zur Ausflockung. Es ist das der sogenannte isoelektrische Punkt. Für die Funktion der Zelle spielen die Kolloide, d. h. ihr Dispersionszustand, eine sehr wichtige Rolle. Besonders gilt das für die Proteine, die wichtigsten und größten Kolloide. Der Dispersitätsgrad wird durch Anionen und Kationen, eventuell auch bei Eiweißkörpern durch undissoziierte Salze beeinflusst. Da der Kolloidzustand der Zelle für den normalen Ablauf der Lebensvorgänge konstant erhalten werden muß, so sind Einrichtungen getroffen, die Abbaustoffe abfangen und so den optimalen Dispersionszustand aufrechterhalten. Man nennt sie auch hier Puffersubstanzen.

Nach diesem kurzen Überblick über die allgemeinen physikalischen und chemischen Aufgaben der Mineralstoffe soll jetzt auf die chemische Sonderbedeutung der wichtigsten Einzelstoffe eingegangen werden. Wie weit diese zunächst gewichtsmaßig eine Rolle spielen, ergibt sich aus der folgenden Analyse des Menschenkörpers von VERNADSKY (Tab. 19).

angegeben [HEUBNER (Z)]

Г л а в а 19

Sauerstoff  
Kohlenstoff  
Wasserstoff  
Stickstoff  
Calcium  
Phosphor

schon Drucks 3 die Aufrechterhaltung, und bei Hunden ist das Salz das im Körper in großer Menge vorhanden ist 0,56% der gewählten Kost werden dem Menschen im allgemeinen täglich etwa 5–20 g und bei Hunden nach mehreren Monaten 2–3 g zuzuführen bedarf.

ein wohl aber kann es dazu bei einem sauren Mageninnahalt  
bei profusem Erbrechen stark sauren Mageninnahalt  
Durchfällen usw. kommen

...auf einem Salz-  
toner hochsalzigen eich-  
selbstverständlich  
...Stellung nimmt das merkwürdige hochsalzige  
...hochsalzigen ein Trotz der kleinen Mengen die es

Fino be ondere Stellung nimmt das merkwürdige hochsalzlieber bei Tieren  
Sauglingen eventuell schwer kachektischen ein Trotz der kleinen Mengen die es

schon auslösen können scheinen doch absolute Sterilität der Injektionen vorausgesetzt osmotische Störungen eine wichtige Rolle zu spielen (Näheres über NaCl und seine Bedeutung in der Klinik bei GLATZEL)

Für die Praxis wichtiger ist die Frage ob dauernder chronischer Kochsalzentzug beim Menschen Gefahren mit sich bringt Na und Cl sind zweifellos jedes für sich lebenswichtig aber es ist nicht sicher erwiesen wie weit das auch für die Verbindung von beiden Ionen gilt Monatelang durchgeführte kochsalzfreie Kost führt nach STORR beim Gesunden zu Unlustgefühlen und verminderter Leistungsfähigkeit Auch sind bei intensiver körperlicher Arbeit in großer Hitze die NaCl Verluste im Schweiß von 5—10 g täglich keineswegs gleichgültig (LEHMANN) Es können dabei Hitzekrämpfe auftreten die durch Kochsalzzufuhr rasch beseitigt werden Bemerkenswert ist auch daß bei marschierenden Soldaten Kochsalzzulagen von 2 g die Leistungsfähigkeit steigern (CASSINIS) Durch Bilanzen hat man festgestellt daß der Organismus von seinem etwa 120 g großen Chlorvorrat etwa  $\frac{1}{4}$  verlieren kann ohne daß es zu Störungen kommt

Vielfach erörtert ist auch die Frage ob es bei chronischer Kochsalzarmut der Kost zu einer Anacidität kommt Die Zunahme dieser Störung während des ersten Weltkrieges sprach schon sehr stark in diesem Sinne (MOLLNAR u HETENYI) Nach dem zweiten Weltkriege war das gleiche der Fall Die Selbstversuche von JAELE mit nur 23 Tagen ungesalzener Kost sind nicht geeignet eine Entscheidung dieser Frage zu bringen Trotzdem die Salzsäureproduktion im Magen weitgehend autonom ist wäre doch eine gewisse Abhängigkeit von der Salzzufuhr und vor allem der Füllung der Depots sehr wohl denkbar Zur Behandlung einer Superacidität scheint eine kochsalzarme Kost sich nicht zu eignen Zum mindesten muß sie mit häufigen Magenspülungen kombiniert werden (BURGER Z)

Sowohl Na wie Cl sind echt ional in den Körperflüssigkeiten gelöst Das Kochsalz kann sowohl trocken wie feucht gespeichert werden Wasser und Kochsalzbewegungen gehen weitgehend parallel miteinander Im allgemeinen kann man sagen daß 1 g retiniertes Kochsalz ungefähr 100 g Wasser im Körper zurückhält Aber die Parallelität ist keine strenge Dies geht schon aus der erwähnten Möglichkeit einer trockenen Speicherung von NaCl hervor dann aber auch aus der Tatsache daß je nach Bedarf des Organismus hinsichtlich des Säurebasenhaushaltes Na und Cl einmal gemeinsam osmotisch ein andermal als getrennte Ionen verwendet werden

Die Beziehungen des Kochsalzes zu dem organischen Nährstoffwechsel sind vorläufig noch ungenugend geklärt Aus den mühsamen Untersuchungen von C OEHME weiß man daß Kochsalzzulagen zu einer eiweiß- und ionenreichen Kost zu Retentionen von Ca und P führt während eine eiweißarme Kost sich umgekehrt verhält Bekannt ist ferner das schon erwähnte Ansteigen des Rest N bei extremem Kochsalzmangel das auf NaCl Zufuhr prompt zurückgeht Bei Cl Armut des Blutes steigt gewöhnlich auch der Blutzucker (Ni)

Auch Grundumsatzerhöhungen nach subcutanen Gaben physiol NaCl Lösung sind beschrieben nicht nur beim echten Kochsalzfieber (FREUND u GRAFE) sondern auch ohne solches (CASTEX) Aus diesen wenigen Tatsachen läßt sich vorläufig noch kein Bild gewinnen in welcher Abhängigkeit unter physiologischen Verhältnissen organischer und Kochsalzstoffwechsel voneinander stehen Ein Einblick in die schwer faßbaren intermediären Beziehungen ist uns erst recht noch verwehrt

Auch für den Kochsalzstoffwechsel gibt es eine zentral nervöse Regulation wenn sich auch gewiß die Bewegungen und Schicksale des NaCl oder seiner einzelnen Komponenten in den Körperflüssigkeiten und Geweben meist autonom

nach chemischen und physicochemischen Gezeiten abspielen. Ein Zentrum liegt am Boden des 4. Ventrikels. Doch sind auch andere Stellen im Gehirn und Oblongata beschrieben, von denen sich Einwirkungen auf Blut oder Urinkochsalz erzielen lassen (Lat. bei E. GRAFE). Adäquater Reiz ist wohl der Blutkochsalzgehalt. Die efferenten Bahnen verlaufen wahrscheinlich im Sympathicus zur Leber und Haut als Speicher sowie Niere, Darm und Schweißdrüsen als Ausscheidungsorganen.

Das Calcium hat im Organismus 4 Hauptaufgaben: 1. die Aufrechterhaltung einer normalen Zellmembranpermeabilität, 2. die Aufrechterhaltung einer normalen neuromuscularen Erregbarkeit, 3. die Ermöglichung der Blutgerinnung, 4. die Knochenbildung. Seine Rolle für den Wasser- und Säurebasenhaushalt ist nur von untergeordneter Bedeutung.

Die erste Hauptaufgabe ist die allgemein biologisch wichtigste [Zusammenfassendes bei HOBEN (Z)]. Die Durchlässigkeit der Zellmembranen wird durch eine Stabilisierung des kolloidalen Systems in der Zelle herbeigeführt oder aufrechterhalten, was bei Entzündungsprozessen die fast stets mit einer vermehrten Permeabilität einhergehen, von größter Bedeutung ist. Das Calcium ist auf diesem Gebiete der Antagonist von Na und K, da entgegengesetzt wirken, d. h. die Durchlässigkeit der Zellmembran erhöhen und die Kolloide dispergieren. Von der gegenseitigen Ausbalanzierung dieser 3 Ionen, vor allem von Kalium und Calcium, hängt sehr wesentlich der Stoffaustausch zwischen Gewebe und Umgebungsflüssigkeit, d. h. also auch die Ernährung der Zelle ab (Naheres in der Monographie von CANTAROW (Z)). Ähnlich ist der Antagonismus bei der neuromuscularen Erregbarkeit. Calciumionen setzen die Erregbarkeit herab, nicht nur bei Skelettmuskel und willkürlichem Nervensystem, sondern auch bei der glatten Muskulatur und dem vegetativen Nervensystem. Am Herzen wirken sie wie ein Sympathicusreiz. Die Wirkung erstreckt sich dabei auf sämtliche Gewebe einschließlich Gefäßen, Reizleitungssystem und Nervenversorgung.

Die allgemeine neuromuskuläre Erregbarkeit hinsichtlich ihrer Abhängigkeit von den Elektrolyten wird zweckmäßig durch folgenden Quotienten zur Darstellung gebracht (A. CANTAROW):

$$\text{Erregbarkeit} = \frac{(\text{Na}) + (\text{K})}{(\text{Ca}) + (\text{Mg}) + (\text{H})}$$

Aus dieser Formel ist ersichtlich, daß neben Ca auch Magnesium und H-Ionen herabsetzend wirken. Bei der Blutgerinnung ist ionisierter Kalk zur Bildung des Thrombins aus seinen initialen Vorstufen notwendig, doch kann er darin in gewissem Umfange durch Magnesium, Barium und Strontium ersetzt werden, 99% des Calciumbestandes sitzt im Skeletsystem.

Der Kalkbedarf des Organismus wird leicht durch die gewöhnliche Kost gedeckt, da er relativ sehr niedrig ist. Nach CANTAROW beträgt er für den Erwachsenen minimal 0,4—0,5 g oder 7—8 mg/kg täglich. Um sicher zu gehen, ist es zweckmäßig ihn noch 50% höher anzusetzen, entsprechend 1,0—1,5 g CaO (PUNVEN). HORNEMANN empfiehlt 1—1,7 g, wesentlich höher und sicher wohl zu hoch geht TIGERSTEDT mit 3—6 g. Das amerikanische National Research Council empfiehlt folgende Mengen täglich: 0,6 g für Erwachsene, 1,0 g für Kinder unter 10 Jahren, 1,2 g für Jugendliche und 0 g für stillende Mütter. Ähnlich lauten die Angaben von G. STEARNS (Council of food and nutrition).

Ca wird nur zum kleinsten Teil als CaO, sondern meist als mehr oder weniger schwer lösliches Salz anorganischer und organischer Säuren ( $\text{Ca}(\text{PO}_3)_2$ ,  $\text{CaCO}_3$ , oxalalkalk usw.) in der Nahrung aufgenommen. Die Resorptionsverhältnisse im Darm sind daher sehr ungünstig. Selbst der Säugling vermag aus der Muttermilch



schon auslo en können scheinen doch absolute Sterilität der Injektionen vorausgesetzt osmotische Störungen eine wichtige Rolle zu spielen (Naheres über NaCl und seine Bedeutung in der Klinik bei GLATZEL)

Für die Praxis wichtiger ist die Frage ob dauernder chronischer Kochsalzentzug beim Menschen Gefahren mit sich bringt Na und Cl sind zweifellos jedes für sich lebenswichtig aber es ist nicht sicher erwiesen wie weit das auch für die Verbindung von beiden Ionen gilt. Monatelang durchgeführte kochsalzfreie Kost führt nach STORR beim Gesunden zu Unlustgefühlen und verminderter Leistungsfähigkeit Auch sind bei intensiver körperlicher Arbeit in großer Hitze die NaCl Verluste im Schweiß von 5—10 g täglich keineswegs gleichgültig (LEHMANN). Es können dabei Hitzekrämpfe auftreten die durch Kochsalzzufuhr rasch beseitigt werden. Bemerkenswert ist auch daß bei marschierenden Soldaten Kochsalzzulagen von 2 g die Leistungsfähigkeit steigern (CASSINIS). Durch Bilanzen hat man festgestellt daß der Organismus von seinem etwa 120 g großen Chlorvorrat etwa  $\frac{1}{2}$  verlieren kann ohne daß es zu Störungen kommt.

Vielfach erörtert ist auch die Frage ob es bei chronischer Kochsalzarmut der Kost zu einer Anacidität kommt. Die Zunahme dieser Störung während des ersten Weltkrieges sprach schon sehr stark in diesem Sinne (MOLLNAR u HETZVIT). Nach dem zweiten Weltkrieg war das gleiche der Fall. Die Selbstversuche von JAKLE mit nur 23 Tagen ungesalzener Kost sind nicht geeignet eine Entscheidung dieser Frage zu bringen. Trotzdem die Salzsäureproduktion im Magen weitgehend autonom ist wäre doch eine gewisse Abhängigkeit von der Salzzufuhr und vor allem der Füllung der Depots sehr wohl denkbar. Zur Behandlung einer Superacidität scheint eine kochsalzarme Kost sich nicht zu eignen. Zum mindesten muß sie mit häufigen Magenspülungen kombiniert werden (BÜRGER Z).

Sowohl Na wie Cl sind echt ional in den Körperflüssigkeiten gelöst. Das Kochsalz kann sowohl trocken wie feucht gespeichert werden. Wasser und Kochsalzbewegungen gehen weitgehend parallel miteinander. Im allgemeinen kann man sagen daß 1 g retiniertes Kochsalz ungefähr 100 g Wasser im Körper zurückhält. Aber die Parallelität ist keine strenge. Dies geht schon aus der erwähnten Möglichkeit einer trockenen Speicherung von NaCl hervor dann aber auch aus der Tatsache daß je nach Bedarf des Organismus hinsichtlich des Säurebasenhaushaltes Na und Cl einmal gemeinsam osmotisch ein andermal als getrennte Ionen verwendet werden.

Die Beziehungen des Kochsalzes zu dem organischen Nährstoffwechsel sind vorläufig noch ungenügend geklärt. Aus den mühsamen Untersuchungen von C. OEHME weiß man daß Kochsalzzulagen zu einer eiweiß- und ionenreichen Kost zu Retentionen von Ca und P führt während eine eiweißarme Kost sich umgekehrt verhält. Bekannt ist ferner das schon erwähnte Ansteigen des Rest N bei extremem Kochsalzmangel das auf NaCl Zufuhr prompt zurückgeht. Bei Cl Armut des Blutes steigt gewöhnlich auch der Blutzucker (Ni).

Auch Grundumsatzerhöhungen nach subcutanen Gaben physiol NaCl Lösung sind beschrieben nicht nur beim echten Kochsalzfieber (FREUND u GRAFE) sondern auch ohne solches (CASTET). Aus diesen wenigen Tatsachen läßt sich vorläufig noch kein Bild gewinnen in welcher Abhängigkeit unter physiologischen Verhältnissen organischer und Kochsalzstoffwechsel voneinander stehen. Ein Einblick in die schwer faßbaren intermediären Beziehungen ist uns erst recht noch verwehrt.

Auch für den Kochsalzstoffwechsel gibt es eine zentral nervöse Regulation wenn sich auch gewiß die Bewegungen und Schicksale des NaCl oder seiner einzelnen Komponenten in den Körperflüssigkeiten und Geweben meist autonom

Rachitis Überdosierung von Vitamin D, die nur experimentell herbeigeführt werden kann, wirkt sich genau wie der Hyperparathyreoidismus aus: die Knochen werden entkalkt, die P-Werte steigen im Blut an und es kommt zur Calcinose der Organe. Die feinen engeren Beziehungen zwischen den beiden großen, die Knochenver kalkung regulierenden Faktoren sind noch ebenso unklar wie Art und Phase ihrer Eingriffe in den Vorgang selbst.

Außer den normalen Ca-Ablagerungen in den Knochen gibt es auch pathologische Retentionen. Kalk ist der größte Totanteil im Körper. Überall da, wo im Körper Gewebe zugrunde geht oder Flüssigkeiten stagnieren, kommt es zu Kalkdepositionen: in alten Lymphdrüsen, Thymus, perivascularer Bindegewebe oder Gefäße. Daneben gibt es noch das schwere Krankheitsbild der Calcinosis universalis, der sogenannten Kalkgicht (vgl. das letzte Kapitel dieses Buches). Starke Kalkverluste entstehen im Hunger bei der Osteomalacie und der Kriegsosteopathie sowie bei Unterernährungszuständen jeder Art.

Die Knochenbildung stellt nur eine der großen Aufgaben der Phosphorsäure im Organismus dar.

Ihre leichte Veresterbarkeit empfiehlt sie ganz besonders für allgemeine intermediäre Stoffwechselvorgänge.

Phosphorylierungs- und Dephosphorylierungsprozesse finden überall im Organismus statt, vor allem im Darm, in der Leber und den Muskeln. Ohne sie ist ein normaler Ablauf weder des Fett- noch des Kohlenhydratstoffwechsels möglich. Unzureichende Zufuhr bei Tieren macht schwere Ausfallserscheinungen (Lit. bei LANGFANKE (4) S. 184). Junge Ratten sterben gewöhnlich nach wenigen Wochen an allgemeiner Cachexie.

Langdauernde Bilanzversuche, allerdings mit normalen Mengen von etwa 30 P/die, liegen von H. HERZL (1 Jahr) und F. ATZLER u. Mitarb. (8 Monate) vor. Die Bilanz war mit den genannten Mengen praktisch ausgeglichen, zeigte aber im Verlauf große wellenformige Schwankungen, die vielleicht durch klimatische Faktoren bedingt sind.

Phosphatmangelzustände kommen beim Erwachsenen kaum vor, da die normale Ernährung immer genügend Phosphor enthält. Dagegen kann es beim wachsenden Organismus in Verbindung mit anderen Mangelzuständen zur Rachitis kommen.

Auch bei der Muskelaktion spielen Phosphorylierungen und Dephosphorylierungen eine große Rolle, wenn sie in den feineren Details auch noch weitgehend unbekannt sind.

Sicher ist nach den Untersuchungen von C. EMBDEN, ED. GRAFE u. P. SCHMITZ sowie neuerdings R. EHRENBERG, daß nach Zuzufügen von wenigen Gramm Inosinphosphat zur übrigen Nahrung die Leistungsfähigkeit der Muskulatur bis zu 20% ansteigen kann. Ähnliches gilt in manchen Versuchen auch für die geistige Tätigkeit. Als Präparat empfahl EMBDEN das Inosin. Ferner wird das Candiolin, das Calciumsalz der Fructose, die Phosphorsäure genannt, als Ursache der günstigen Wirkung dachte EMBDEN an verbesserte Ökonomie.

Nachprüfungen von ATZLER u. a. zeigten nur in einzelnen Fällen günstige Wirkungen. Sicher ist, daß intensiver Muskelarbeit einen vermehrten Phosphatbedarf bedingt (G. EMBDEN u. ED. GRAFE u. SZAKALL).

Insgesamt verleiht das Stoffwechsel mit dem Calcium ist das Magnesium. Es ist gleichfalls überall im Gewebe und in den Körperflüssigkeiten vertreten, besonders stark in Knochen (0,5–0,7% der Asche) und Muskeln. Merkwürdigerweise verhindert es im Überschuß gegeben, sowohl in vivo wie in vitro die Calcifikation, ist also in dieser Richtung ein Antagonist des Calcium. Es spielt gleichfalls eine Rolle bei der Muskel- und Nervenregbarkeit und zwar hier als Synergist des Calciums.

nur 50–70%, aus der Kuhmilch sogar nur 30–35% des Ca Gehaltes zu resorbieren. Selbst ursprünglich leichter lösliche Verbindungen lagern sich im Darm sehr leicht in schwer oder unlösliche wie Ca Seifen usw. um. Ein kleiner Teil des Kalkes wird möglicherweise sonst unter günstigen Reaktionsverhältnissen im oberen Dünndarm aufgesogen, der Hauptteil wohl in komplexer Bindung mit Gallensaure (HEESE, PETERSEN). Auch das Vitamin D scheint auf vorläufig noch unbekannte Weise einen Einfluß auf die Größe der Resorption auszuüben, während für den Phosphor das wohl nicht gilt. Große Ca Zufuhr verschlechtert wahrscheinlich die P- und Fettbilanz. Die Ca Konzentration im Blut beträgt ungefähr 10 mg % (9–11,5). Im portalen Blut ist sie mit 11–12 mg % etwas höher. Der Hauptteil ist an Phosphate gebunden. Die Löslichkeit hängt dabei von günstigen chemischen und physicochemischen Faktoren der übrigen Blutbestandteile ab. Sehr hohe intravenöse und orale Ca Mengen führen zu einer Ausfällung des Blutkalks und dann zu einem schweren, zuerst von FRÜBYER beschriebenen Vergiftungsbilde der Taumellähmung.

Die Verwendung des resorbierten Kalkes im Körper ist hauptsächlich abhängig von der Anwesenheit von Phosphaten, Vitamin D sowie der Funktion der Epithelkörperchen. Damit kommen wir zur Hauptaufgabe des Kalks im Körper, nämlich der Knochenbildung. Hierzu ist die Gegenwart von genügend P in der Nahrung erforderlich.

Wie steht es mit der Bedeutung der *Phosphorsäure* im Organismus? Der tägliche Bedarf des erwachsenen Menschen wurde von RUBYER wohl zu hoch auf 4,47 g entsprechend ca 12–14 mg/kg von SHEPMAN mit 0,88 g angegeben. Das National Research Council verlangt folgende Mengen täglich: 0,9 g für Erwachsene, 1,3 g für Kinder, 1,5 g für Gravide. CANTAROW empfiehlt zur sicheren Aufrechterhaltung eines günstigen Gleichgewichtes die Zufuhr auf 1,32–1,36 g/Tag zu erhöhen. Phosphor ist in allen Nahrungsmitteln und in der gewöhnlichen gemischten Kost in genügender Menge vorhanden. Analyzentabelle bei P. HOLTZ (abgedruckt bei LANG-RANKE (Z) S. 185). Die Löslichkeit ist auch hier ungünstig, daher die Resorption schlecht. Der Blutphosphor beträgt etwa 3 mg %. Der Phosphor ist teils als anorganisches Salz, teils in organischer Verbindung in Nucleinen, Kohlenhydraten und Fetten (Phosphatiden) im Körper überall vorhanden: 60–80% stecken im Skelet, etwa 10% in der Muskulatur und etwa 1% im Nervengewebe. Bei der Knochenbildung spielen die Phosphorsäure und ihre Salze eine entscheidende Rolle, vor allem über die unlösliche Verbindung mit dem Calcium. Die Knochenbildung, von der Stoffwechselchemischen Seite her betrachtet, ist ein unguet komplizierter chemischer und physicochemischer Vorgang, der im Gegensatz zu den histologischen Verhältnissen in seinen einzelnen Phasen noch ungenügend geklärt ist. Es kann daher hier nicht näher darauf eingegangen werden. Besser unterrichtet sind wir über die Faktoren, die abgesehen von dem Vorhandensein genügender Mengen von Ca und P auf die Knochenbildung den entscheidenden Einfluß ausüben: es sind dies die Nebenschilddrüsen und das Vitamin D. Parathormon und Vitamin müssen in optimaler Menge vorhanden sein, damit normale Knochenbildung entsteht. Werden die Nebenschilddrüsen entfernt oder insuffizient, so lagern sich eingeführte Phosphate im Muskel ab und es entsteht klinisch das bekannte Krankheitsbild der Tetanie mit erniedrigtem Serumkalk und erhöhten Serumphosphorwerten. Funktionieren die Epithelkörperchen zu stark, so kommt es zur Entkalkung des Knochens und im Blute zu Hypercalcämie und Hypophosphatämie mit vermehrter Ca Ausscheidung im Harn. Fast noch größer ist der Einfluß des Vitamins D. Fehlt es in genügender Menge, so kommt es zur Verkalkungshemmung an der Epiphysengrenze und zum Krankheitsbilde der

Rachitis Überdosierung von Vitamin D die nur experimentell herbeigeführt werden kann wirkt sich genau wie der Hyperparathyreoidismus aus die Knochen werden entkalkt die P Werte steigen im Blut an und es kommt zur Calcinose der Organe Die feinen engeren Beziehungen zwischen den beiden großen die Knochen verhaltung regulierenden Faktoren sind noch ebenso unklar wie Art und Phase ihrer Eingriffe in den Vorgang selbst

Außer den normalen Calcificationen in den Knochen gibt es auch pathologische Retentionen Kalk ist der größte Teil im Körper Überall da wo im Körper Gewebe zugrunde geht oder Illusionen tritt oder degenerieren kommt es zu Kalkdepositionen sei es in Lymphgefäßen in Blutgefäßen in parietal Bindegewebe oder Gefäße Daneben gibt es noch das hässliche Krankheitsbild der Calcinosis universalis der sogenannten Kalklicht (vgl. 14. Kapitel dieses Buches) Starke Kalkverluste entstehen im Hunger bei Leukotomie und der Kriegsscorpia sowie bei Unterernährung zu allen Zeiten der Art

Die Knochenbildung stellt nur eine der großen Aufgaben der Phosphorsäure im Organismus dar

Ihre leichte Veresterbarkeit empfindet sie ganz besonders für allgemeine intermediäre Stoffwechselvorgänge

Phosphorylierungs- und Dephosphorylierungsprozesse finden überall im Organismus statt vor allem im Darm und in der Leber und den Muskeln Ohne sie ist ein normaler Ablauf weder des Fett- noch des Kohlenhydratstoffwechsels möglich Ungenügende Zufuhr bei Tieren mündet in schwere Ausfallserscheinungen (Lit. bei LANG RANKE (Z) 5 184) Junge Ratten sterben gewöhnlich nach wenigen Wochen an allgemeiner Cachexie

Langdauernde Bilanzversuche mit normalen Mengen von etwa 30 P/die liegen von H. HEINRICH (1) (2) und E. ATZLER u. Mitarb. (8 Monate) vor Die Bilanz war mit den geringsten Mängeln praktisch ausgeglichen zeigte aber im Verlauf große wellenförmige Schwankungen die vielleicht durch klimatische Faktoren bedingt sind

Phosphatmangelzustände kommen bei im Erwachsenen kaum vor da die normale Ernährung immer genügend Phosphor enthält Dagegen kann es beim wachsenden Organismus in Verbindung mit anderen Mangelzuständen zur Rachitis kommen

Auch bei der Muskelaktion spielen Phosphorylierungen und Dephosphorylierungen eine große Rolle wenn man in den feineren Details auch noch weitgehend unbekannt sind

Bisher ist nach den Untersuchungen von C. EMBDEN, ED. GRAFE u. P. SCHMITZ sowie neuerdings P. LEHRENBLOM daß nach Zusätzen von wenigen Gramm Phosphat zur üblichen Nahrung die Leistungsfähigkeit der Muskulatur bis zu 20% ansteigen kann Ähnliches gilt in manchen Versuchen auch für die geistige Tätigkeit Als Präparat empfahl EMBDEN das Recresol Ferner sei das Candiolum das Calciumsalz der Fructose die Phosphorsäure genannt Als Ursache der günstigen Wirkung dachte EMBDEN an verbesserte Ökonomie

Nachprüfungen von ATZLER u. a. sahen nur in einzelnen Fällen günstige Wirkungen Sicher ist daß intensiver Muskelarbeit einen vermehrten Phosphatbedarf bedingt (G. EMBDEN u. ED. GRAFE A. SZAKALL)

Eng vergesellschaftet im Stoffwechsel mit dem Calcium ist das Magnesium Es ist gleichfalls überall im Gewebe und in den Körperflüssigkeiten vertreten besonders stark in Knochen (0.5–0.7% der Asche) und Muskeln Merkwürdigerweise verhindert es im Überschuß gegeben sowohl in vivo wie in vitro die Calcifikation ist also in dieser Richtung ein Antagonist des Calciums Es spielt gleichfalls eine Rolle bei der Muskel- und Nervenregbarkeit und zwar hier als Synergist des Calciums

nur 50–70% aus der Kuhmilch sogar nur 30–35% des Ca Gehaltes zu resorbieren. Selbst ursprünglich leichter lösliche Verbindungen lagern sich im Darm sehr leicht in schwer oder unlösliche wie Ca Seifen usw. um. Ein kleiner Teil des Kalkes wird möglicherweise lokal unter günstigen Reaktionsverhältnissen im oberen Dünndarm aufgesogen. Der Hauptteil wohl in komplexer Bindung mit Gallensäure (HENSEL, PETERSÉN). Auch das Vitamin D scheint auf vorläufig noch unbekannte Weise einen Einfluß auf die Größe der Resorption auszuüben, während für den Phosphor das wohl nicht gilt. Große Ca Zufuhr verschlechtert wahrscheinlich die P- und Fettbilanz. Die Ca Konzentration im Blut beträgt ungefähr 10 mg % (9–11.5). Im portalen Blut ist sie mit 11–12 mg % etwas höher. Der Hauptteil ist an Phosphate gebunden. Die Löslichkeit hängt dabei von günstigen chemischen und physicochemischen Faktoren der übrigen Blutbestandteile ab. Sehr hohe intravenöse und orale Ca Mengen führen zu einer Ausfällung des Blutkalks und dann zu einem schweren, zuerst von HUNTER beschriebenen Vergiftungsbilde der Taumellähmung.

Die Verwendung des resorbierten Kalkes im Körper ist hauptsächlich abhängig von der Anwesenheit von Phosphaten, Vitamin D sowie der Funktion der Epithelkörperchen. Damit kommen wir zur Hauptaufgabe des Kalkes im Körper, nämlich der Knochenbildung. Hierzu ist die Gegenwart von genügend P in der Nahrung erforderlich.

Wie steht es mit der Bedeutung der *Phosphorsäure* im Organismus? Der tägliche Bedarf des erwachsenen Menschen wurde von RUBNER wohl zu hoch auf 4.47 g entsprechend ca. 12–14 mg/kg von SIERMAN mit 0.88 g angegeben. Das National Research Council verlangt folgende Mengen täglich: 0.9 g für Erwachsene, 1.3 g für Kinder, 1.5 g für Gravide. CANTAROW empfiehlt zur sicheren Aufrechterhaltung eines günstigen Gleichgewichtes die Zufuhr auf 1.32–1.38 g/die zu erhöhen. Phosphor ist in allen Nahrungsmitteln und in der gewöhnlichen gemischten Kost in genügender Menge vorhanden. Analyisentabelle bei P. HOLTZ (abgedruckt bei LANG RANER (Z) 5 188). Die Löslichkeit ist auch hier ungünstig, daher die Resorption schlecht. Der Blutphosphor beträgt etwa 3 mg %. Der Phosphor ist teils als anorganisches Salz, teils in organischer Verbindung in Nucleinen, Kohlenhydraten und Fetten (Phosphatiden) im Körper überall vorhanden. 60–80% stecken im Skelet, etwa 10% in der Muskulatur und etwa 1% im Nervengewebe. Bei der Knochenbildung spielen die Phosphorsäure und ihre Salze eine entscheidende Rolle, vor allem aber die unlösliche Verbindung mit dem Calcium. Die Knochenbildung, von der stoffwechselchemischen Seite her betrachtet, ist ein ungeuer komplizierter chemischer und physicochemischer Vorgang, der im Gegensatz zu den histologischen Verhältnissen in seinen einzelnen Phasen noch ungenügend geklärt ist. Es kann daher hier nicht näher darauf eingegangen werden. Besser orientiert sind wir über die Faktoren, die abgesehen von dem Vorhandensein genügender Mengen von Ca und P auf die Knochenbildung den entscheidenden Einfluß ausüben, es sind dies die Nebenschilddrüsen und das Vitamin D. Parathormon und Vitamin müssen in optimaler Menge vorhanden sein, damit normale Knochenbildung entsteht. Werden die Nebenschilddrüsen entfernt oder insuffizient, lagern sich eingeführte Phosphate im Muskel ab und es entsteht klinisch das bekannte Krankheitsbild der Tetanie mit erniedrigtem Serumkalk und erhöhten Serumphosphorwerten. Funktionieren die Epithelkörperchen zu stark, so kommt es zur Enthüllung des Knochens und im Blute zu Hypercalcaemie und Hypophosphatämie mit vermehrter Ca Ausscheidung im Harn. Fast noch größer ist der Einfluß des Vitamins D. Fehlt es in genügender Menge, so kommt es zur Verkalkungshemmung an der Epiphysengrenze und zum Krankheitsbilde der

der Änderung der Elektrolyte ist die der (renzflächenstruktur auf engste verbunden zusammen geben sie die Grundlage für die Erregung der vegetativen Organe und die durch sie angetriebene Funktionsleistung ab (S. ZONDEK).  
 In einzelnen soll Vagusreizung im Konzentrationssteigerung von Kalium und Natrium hervorrufen Sympathicus und vermehrte Kaliumwirkung bei Wirkung Calciumeinfluß mit Sympathicus einfluß genetisch und essentiell zu parallelisieren ZONDEK machte ihn und pricht schlechtweg von Identität von Nerv und Ionenwirkung.

So wölbt sich hier ein tolz r Bismarck Hypothese da dem vor allem KRAUS in seiner Strygiologie kuhne Kuff in uulst hat Es unterliegt keinem Zweifel daß hier äußerst geistvolle und un uulst Kontruktionen vorliegen untersucht man aber das Fundament auf dem uulst tat achliche Beobachtungen so ist es recht schmal Es ist hier nicht der Ort die Tatsachenmaterial pro und kontra Elektrolytheorie von KRAUS ZONDEK anzuführen (vgl. die Kritik von EHRIS MANN unter P. TRENDLENBURG u. ) Zusammenfassend läßt sich jedenfalls sagen daß die Dinge keine fall ulstisch sind wie KRAUS und ZONDEK es sich vorstellen Es liegt hier ulst nur eine fruchtbare Arbeitsypothese vor Über ihre Richtigkeit im uulst wie im einzelnen kann erst die Zukunft mit einem weit vernünftigen Tatsachenmaterial die Entscheidung bringen. Heute ist es um diese Theorie recht still geworden und neuere zusammenfassende Darstellungen vor allem der uulst erwähnen sie gar nicht mehr oder nur ganz nebenbei.

Sehr interessant ist der Antagonismus zwischen Kalium und Natrium sowohl für den Aktionsstrom wie vor ihm für die Energielieferung bei der Muskelkontraktion. Mein früherer Mitarbeiter A. FLECKENSTEIN hat die sehr ansprechende Hypothese aufgestellt daß die Muskelarbeit quantitativ energetisch der Effekt der Ioneneinschubung Kalium habe aus dem Muskel und Natriumaufnahme aus dem Blute in den Muskel. Die aktive Phase der Muskelkontraktion wurde demnach nicht wie bisher meist angenommen wurde auf einen chemodynamischen sondern auf einen dynamischen Mechanismus zurückzuführen sein. Wenn die Berechnungen auch ulst gut stimmen so mußten doch noch weitere experimentelle Unterlagen geschaffen werden die auch tatsächlich von FLECKENSTEIN in den letzten Jahren beigebracht wurden.

Die Kaliumkonzentration im Blut beträgt 19 mg %. Der Zufuhrbedarf wird von I. UBER mit 4 g/die angenommen von LAGO RANKE mit mindestens 2 g bei Muskelarbeit mehr. Das sind Mengen die in der gewöhnlichen gemischten Kost stets vorhanden sind Kaliummangel unterdrückt bei jungen Patten nicht nur das Wachstum sondern führt auch zu Ödemen und schweren respiratorischen Störungen (MILLER LUSK).

Obwohl der Sulfidstoffwechsel im engeren Sinne nicht zum Mineralstoffwechsel gehört da seine  $SO_4$  Ionen nur eine geringe Rolle spielen muß doch dieser lebenswichtige Stoff auch in diesem Zusammenhange kurz besprochen werden. Schwefel ist ein wichtiger Teilfaktor in den Induktions- und Oxydationssystemen des Körpers in dem er größtenteils als  $O_2$  Überträger wirkt. Diese Bedeutung für den Organismus liegt ganz vorwiegend in seinem Einbau in organische Substanzen wie Cystin Methionin Glutathion Vitamine (Vitamin  $B_2$  Biotin) und Hormone (Insulin und Hypophysenvorderlappenhormon). Abgesehen von der Sulfatbindung in der Chondroitinschwefelsäure und im Viscotin (Heparin) und pflanzlichen Eiweißstoffen ist über seine Rolle im anorganischen Stoffwechsel nur wenig bekannt. Im Harn ist er allerdings als Endprodukt seiner Umwandlungen zu 80% in anorganischer Form enthalten gegenüber nur 15–20% in organischer Bindung.

Experimentell erzeugte Mangelzustände an Magnesium werden durch Ca Zufuhr verstärkt durch Kall entzug der Nahrung gebessert Magnesium ist unbedingt lebensnotwendig Es wirkt ganz allgemein als einziges Kation auf die Durchlässigkeit der Körpermembran elektromotorisch ein [KLINKE (Z)] Auch im Kohlenhydratstoffwechsel besonders im arbeitenden Muskel spielt es anscheinend eine Rolle was daraus hervorgeht daß Magnesiumsulfatinjektionen den Blutzucker erhöhen und der arbeitende Muskel sich mit Magnesium anreichert [Lit bei KLINKE (Z)] Magnesiummangel macht schwere Vergiftungserscheinungen [Aufhören des Wachstums Gefäßkollapse Ödeme Erbrechen Krämpfe usw (Mc COLLUM v EULER u a Lit bei KLINKE (Z))] während Überfütterung inmäßigem Grade nur Durchfälle macht allerdings gleichzeitig auch eine Mehrausscheidung von Ca und  $\text{PO}_4$  herbeiführt die schließlich richtusähnliche Bilder erzeugen kann Die Resorption ist schlecht die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich durch den Darm bei parenteralen Gaben allerdings zu 70—90% durch den Urin

Der Stoffwechsel des Magnesiums ist sehr träge was vor allem Bilanzversuche sehr erschwert Im Blutplasma ist Magnesium zu 2—3 mg % in den Blutkörperchen zu 5.4 bis 7.8 mg % (Lit bei CANTAROW) enthalten 85% des Serum Magnesiums sind ionaldiffusibel ihr Rest wohl an Eiweiß gebunden Erniedrigte Blutmagnesiumwerte finden sich abgesehen von experimentell erzeugten Mangelzuständen physiologisch bei der Menstruation und in den letzten Schwangerschaftsmonaten pathologisch bei Uraemie Epilepsie Rachitis und Hypervitaminosen Steigerungen bei chronischen Infekten Gefäßkrankheiten und einzelnen Vergiftungen Im ganzen sind aber die Abweichungen von der Norm anscheinend nie sehr groß Stärkere Erhöhungen gehen manchmal mit narkotischen Wirkungen einher Der exakte Bedarf für den Menschen ist noch unbekannt RUBNER gab pro die 0.57 g CANTAROW 0.2—0.6 g LANG RANKE (Z S 115) nur 0.3 g für Erwachsene an Diese Mengen sind in der normalen Ernährung vor allem in den Gemüsen mit ihrem magnesiumhaltigen Chlorophyll reichlich enthalten

Das Kalium ist ähnlich wie das Natrium den Körperflüssigkeiten die vorherrschende Base in den Zellen Die Zellmembran ist für Kalium im allgemeinen schwer durchlässig Es tritt aber aus den Zellen aus bei großen Wasser und Natriumverlusten wie bei Blutungen Ileus Nebenniereninsuffizienz sowie Gallen und Pankreasfisteln ferner allgemein bei Herabsetzungen der Zellvitalität während es umgekehrt beim Zellwachstum Stoffwechselsteigerung sowie intensiver Muskel-tätigkeit aus der umgebenden Flüssigkeit in die Zelle eindringt Es hat nahe Beziehungen zum Kohlenhydratstoffwechsel indem es mit der Milchsäure vom Muskel zur Leber wandert und zugleich mit der Glucose von der Leber zur Muskel

Von J LOEB wurde zuerst auf die wahrscheinlich kolloid chemisch bedingte Gegenschaltung zwischen K und Ca hingewiesen Vermehrung der einen Serumart führt zur Verminderung der anderen So senkt intravenöse Injektion von KCl den Ca Spiegel im Blut Normalerweise stehen ähnlich wie Na/Ca auch K/Ca in einem konstanten Verhältnis Überwiegen von Kalium steigert die Erregbarkeit des neuromuskulären Systems Calciumüberschuß vermindert seinen Tonus (vgl das Schema auf S 59) Es ist möglich daß Ähnliches auch für drüsige Organe wie Niere Leber und Verdauungsdrüsen gilt Vor 30 Jahren hat dieser Antagonismus in der Klinik eine große Rolle gespielt [Lit bei S G ZONDEK (Z)]

F KRAUS und S ZONDEK u Mitarb nahmen nämlich ganz generell an daß dieser Antagonismus von K und Ca für alle Vorgänge vor allem in der nervösen Sphäre gilt Sie glaubten daß ganz allgemein die Erregung des vegetativen Nervensystems entscheidend die Ionenverteilung beeinflußt Die Erregung der vegetativen Nerven führt an den Zellen der Erfolgsorgane zu einer Verteilungsänderung der Elektrolyte die im Sinne einer relativen Kalium bzw Calciumkonzentrierung gelegen ist Mit

der Änderung der Elektrolyte ist die der Grenzflächenstruktur auf engere Verbunden Zusammen geben sie die Grundlage für die Erregung der vegetativen Organe und die durch sie ausgelöste Funktionsäußerung ab (S. ZONDEX).

Im einzelnen soll Vagusreizung eine Konzentrationssteigerung von Kalium und Natrium hervorruft Sympathicusreizung vermehrte Calciumausscheidung bewirken. Von da aus war es nur ein kleiner Schritt Kaliumwirkung mit Vaguswirkung Calciumeinfluß mit Sympathicuseinfluß genetisch und essentiell zu parallelisieren. ZONDEX machte ihn und spricht schlechthin von Identität von Nerv und Ionenwirkung.

So wohnt sich hier ein stolzer Bau von Hypothesen dem vor allem KRAUS in seiner Syzygologie kühne Kuppeln aufgesetzt hat. Es unterliegt keinem Zweifel daß hier äußerst gestreute und anregende Konstruktionen vorliegen. untersucht man aber das Fundament auf einwandfreie tatsächliche Beobachtungen so ist es recht schmal. Es ist hier nicht der Ort das Tatsachenmaterial pro und kontra Elektrolytheorie von KRAUS ZONDEX anzuführen (vgl. die Kritik von EUNIS MANN unter P. TRENDLENBURG u. a.). Zusammenfassend läßt sich jedenfalls sagen daß die Dinge keinesfalls so uberrachend einfach sind wie KRAUS und ZONDEX es sich vorstellen. Es liegt hier vorläufig nur eine fruchtbare Arbeitshypothese vor. Über ihre Richtigkeit im ganzen wie im einzelnen kann erst die Zukunft mit einem weit vermehrten Tatsachenmaterial die Entscheidung bringen. Heute ist es um diese Theorie recht still geworden und neuere Zusammenfassende Darstellungen vor allem dem Auslands erwähnen sie gar nicht mehr oder nur ganz nebenbei.

Sehr interessant ist der Antagonismus zwischen Kalium und Natrium sowohl für den Aktionsstrom wie vor allem für die Energielieferung bei der Muskelkontraktion. Mein früherer Mitarbeiter A. FLECKENSTEIN hat die sehr ansprechende Hypothese aufgestellt daß die Muskelarbeit quantitativ energetisch der Effekt der Ionenverschiebung Kaliumaufnahme aus dem Muskel und Natriumaufnahme aus dem Blut in den Muskeln ist. Die aktive Phase der Muskelkontraktion wurde demnach nicht wie bisher meist angenommen wurde auf einen chemodynamischen, sondern auf einen osmodynamischen Mechanismus zurückzuführen sein. Wenn die Berechnungen auch verblüffend gut stimmen so mußten doch noch weitere experimentelle Unterlagen geschaffen werden die auch tatsächlich von FLECKENSTEIN in den letzten Jahren beigebracht wurden.

Die Kaliumkonzentration im Blut beträgt 10 mg %/100. Der Zufuhrbedarf wird von RAVEN mit 4-6 g/die angenommen. Das sind Mengen die in der gewöhnlichen gemischten Kost stets vorhanden sind. Kaliummangel unterdrückt bei jungen Ratten nicht nur das Wachstum sondern führt auch zu Ödemen und schweren respiratorischen Störungen (MILLER LUSK).

Obwohl der Schwefelstoffwechsel im engeren Sinne nicht zum Mineralstoffwechsel gehört da seine  $SO_4$  Ionen nur eine geringe Rolle spielen muß doch dieser lebenswichtige Stoff auch in diesem Zusammenhange kurz besprochen werden. Schwefel ist ein wichtiger Teilkfaktor in den Reduktions- und Oxydationssystemen des Körpers in dem er größtenteils als  $O_2$  Überträger wirkt. Diese Bedeutung für den Organismus liegt ganz vorwiegend in seinem Einbau in organische Substanzen wie Cystin Methionin Glutathion Vitamine (Vitamin  $B_1$ , Biotin) und Hormone (Insulin und Hypophysenvorderlappenhormon). Abgesehen von der Sulfatbindung in der Chondroitinschwefelsäure und im Heparin (Heparin) und pflanzlichen Eiweißstoffen ist ihr seine Rolle im anorganischen Stoffwechsel nur wenig bekannt. Im Harn ist er allerdings als Endprodukt seiner Umwandlungen zu 80% in anorganischer Form enthalten gegenüber nur 15-20% in organischer Bindung.



und 5% als F terverbindung besonders mit Phenolderivaten Im Hunger besteht eine enge Beziehung zum N Gehalt des Urins  $N/S = 14.2-16.5$  gegenüber 13.3 im Muskel (F G BRADFORD) bei gemischter Kost sind die Variationen etwas größer besonders nach oben Die Gesamtschwefelmenge im Harn ist weitgehend von der Nahrung abhängig S ist im Blute hauptsächlich im Eiweiß enthalten Die Angaben über die Mengen des Nichterweißschwefels schwanken außerordentlich zwischen 6.8—108 mg % [lat bei KLINKE (Z)] Die Gesamtschwefelmenge im Harne beträgt nach FRPYBFFG u Mitarb zwischen 0.62—0.76 g/die

Ein Extrabedarf an Schwefel scheint im Organismus nicht zu bestehen es genügen völlig die in den organischen Nahrungsmitteln vorhandenen Mengen

Die sogenannten *Spurenelemente* umfassen Eisen Kupfer Jod Zink Brom Nioel Mangan Kobalt Silicium ferner von fraglicher Bedeutung Lithium Fluor Aluminium Arsen Chrom Gold Molybdan Nickel Titan Radium Uran Zinn [Zusammenfassung bei McCLOURE sowie LANG PANKE (Z) S 189] Für jedes einzelne dieser Mineralstoffe gilt natürlich auch das LIEBIGsche Minimumgesetz Hinsichtlich der Spurenelemente und entsprechenden Mangelkrankheiten sei auf die Monographie von PAPENDIEK (1955) verwiesen

Weitaus an erster Stelle auch der Menge nach steht das Eisen (0.02% des Körpers) Seine fundamentale Bedeutung beruht darauf daß es als Teil des Hämoglobins Träger der Oxydationsvorgänge in allen Zellen ist Wie die glänzenden Arbeiten von O. WARBURG gezeigt haben gibt es keine direkte Verbindung des molekularen Sauerstoffs mit den Nährstoffen sondern nur eine ausschließlich mit dem komplexgebundenen 2wertigen Eisen Dabei entsteht höherwertiges Eisen das von der organischen Substanz wieder zu 2wertigem Eisen zurückreduziert wird Bei die em Valenzwechsel wird der Sauerstoff in der Zellatmung übertragen und

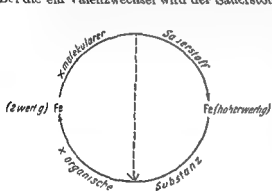


Abb 7 WARBURGs Eisentheorie

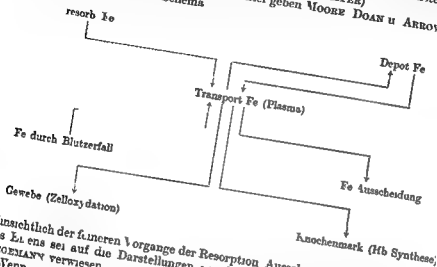
diese komplexe Eisenverbindung ist gewissermaßen sauerstoffübertragender Bestandteil des Atemfermentes (neueste Zusammenstellung bei O. WARBURG) Die folgende graphische Darstellung von O. WARBURG erläutert in einfacher Weise diese fundamentale Theorie

Der Pfeil in der Mitte verbindet den molekularen  $O_2$  mit der organischen Substanz Die Strichelung soll andeuten daß Reaktionen in der Richtung des Pfeils bei der Zellatmung nicht vorkommen

WARBURG's Theorie ist von

WILLSTATTER WIELAND u a angegriffen worden doch kann hier auf die Diskussionen nicht eingegangen werden Interessenten seien auf die letzte monographische Darstellung von WARBURG Schwermetalle als Wirkungsgruppen von Fermenten (1946) sowie die neue Zusammenfassung über den Eisenstoffwechsel von H. N. ROSENTHAL verwiesen Ebensovienig ist hier der Ort auf den Hb Stoffwechsel einzugehen soweit nötig geschieht es später bei der Besprechung der Porphyrine Der tägliche normale Eisenbedarf mit 5 mg minimal und 10—15 mg optimal ist sehr niedrig (National Research Council sowie Council of food and nutrition) Das Eisen muß 2wertig sein um resorbiert zu werden Im allgemeinen resorbiert der Darm so viel als der Organismus benötigt Die Mengen sind so klein daß sie bei gemischter Kost stets zugeführt werden Der endogene Umsatz durch Zugrundegehen von etwa 10 g Hämoglobin beträgt mindestens das

Doppelte der obigen Zahlen (etwa 30 mg täglich) Das Eisen bleibt dabei zum allergrößten Teil zur Wiederverwendung im Körper Das Blut enthält 40—60 mg Fe und zwar fast ausschließlich in Form des Hämoglobins mit 15 6 % Gehalt Fe Im Serum sind nach HEILMEYER anorganisch in Ferriform 0 00 (Frauen) bis 0 17 mg % (Männer) enthalten Bei akuten und chronischen Blutverlusten sowie Eisenmangelanämien sind die Werte erniedrigt (HEILMEYER)  
Für den intermediären Eisenstoffwechsel geben MOORE DOAN u ARROWSMITH folgendes übersichtliche Schema



Unsicthlich der funeren Vorgange der Resorption Ausscheidung und Speicherung  
is El ens sei auf die Darstellungen von V B SCHMIDT sowie HEILMEYER u  
-BOEMANN verwiesen

Wenn wie meist angenommen wird täglich 3% der Erythrocyten zugrunde gehen und wieder neu gebildet werden müssen so sind täglich 0 00—0 072 g Fe zum Hb Aufbau erforderlich 100 Hb enthalten 334 mg Fe Der weibliche Organismus verliert bei einer normalstarken Menstruation 25—50 mg bei stärkeren Blutungen noch mehr Der Eisengehalt des Harns ist normalerweise sehr niedrig (etwa 1—1 5 mg) und steigt merkwürdigerweise auch bei eisenreicher Kost wenig oder gar nicht an Die Depotwirkung ist normalerweise also außerordentlich groß Bei den hämolytischen Anämien besonders der perniziösen können die Werte erheblich steigen (20 mg und mehr) Bei der Tragheit des Eisensstoffwechsels er in Einnahmen und Ausgaben in die Erscheinung tritt sind Bilanz

Die Bedeutung des Eisen vor allem hinsichtlich der Blutbildung nahe stehenden Kupfers ist erst seit wenigen Dezennien bekannt Der erwachsene Mensch besitzt etwa 150 mg Cu in seinem Körper Kuhmilchkananen der Ratto können nicht durch Eisen sondern nur durch kleine Cu Zusätze geheilt werden (Lit bei HEILMEYER) Kupfer spielt anscheinend eine Rolle als Katalysator nicht nur bei der Hb Synthese sondern ganz allgemein bei der Zellbildung Neueste Zusammenfassung nach GUBLER (1936)

Kupfer ist ein ungeheurer reaktionsfähiges Element O WARBURO konnte nach weisen daß Cu der O<sub>2</sub> übertragende Bestandteil des in Pflanzen weit verbreiteten Oxydationsfermentes Phenol oxydase ist und vermutet daß auch tierische Zellen Fermente enthalten die mit Cu Sauerstoff übertragen Das Kupfer wird vom Darm leicht aufgenommen Im Serum sind nach WARBURO und KREES [weitere at bei HEUBNER (Z)] 0 1—0 2 mg % enthalten In der Schwangerschaft bei

akuten und chronischen Infekten (Tuberkulose) Leucämie usw sind die Zahlen hoher bei Kachexien niedriger Die Hauptmenge (etwa 80%) des Blutes Kupfers ist in den Blutkörperchen enthalten Von den Organen sind Leber (57 mg) Lunge und Herz besonders kupferreich Der tägliche Bedarf für Erwachsene wird auf 1-2 mg für Kinder auf 0.05 mg/kg geschätzt (SRIER u BUTT bei DUNCAN sowie LANG RANKE (Z) S 192) Diese Menge ist in einer normalen Nahrung immer enthalten Größere Mengen führen zu Erbrechen und Durchfall Ein Kupfermangelzustand beim Menschen ist bisher nicht beschrieben auch scheint das Kupfer für die Behandlung von menschlichen Anämien zwecklos zu sein In der Therapie der Tuberkulose hat es zeitweise eine Rolle gespielt

Auch das Zink ist lebensnotwendig Der erwachsene menschliche Körper enthält etwa 3-4 g Bei sogenannter zinkfreier Ernährung wird die Lebenszeit der Versuchstiere erheblich verkürzt Im Organismus scheint Zink ähnlich wie Kupfer eine Rolle als Katalysator vieler Enzyme (Diastasen Proteinasen usw) zu spielen Jedenfalls scheint ihm die zinkreichste Hypophyse und das Pankreas zu spielen Ein besonderes Interesse hat der Zinkgehalt des Insulins Das Pankreas scheint das zinkreichste Organ zu sein Der Zinkgehalt des Insulins ist sehr zinkreich anreichern Normalerweise beträgt der Zinkgehalt des Pankreas 0.14 mg/lg Drüse beim Diabetiker nur die Hälfte (0.07 mg/lg Drüse (SCOTT u FISHER)) Berechnet pro fettfreie Drüse sind die Unterschiede etwa geringer Zink ist überall in Pflanzen und tierischen Organen enthalten Der Darm nimmt es leicht auf über schüssige Mengen werden durch den Dickdarm wieder ausgeschieden

Im Blut werden 1-2 mg % davon etwa die Hälfte in den Blutkörperchen und zwar vor allem den weißen gefunden Über den Zinkbedarf des Organismus ist nichts bekannt er dürfte wohl stets in einer annähernd normalen Nahrung welche 5-20 mg davon enthält gedeckt sein

Auch das Jod hat für hormonale Prozesse eine große Bedeutung Der Gesamtorganismus enthält etwa 50 mg davon 50% in der Muskulatur und 20% in der Schilddrüse Jod wird vom Menschen in tierischer und pflanzlicher Nahrung vielleicht auch in Meeresnahe aus der Luft aufgenommen Das Meerwasser mit 8-10  $\gamma$ /l ist sehr reich an Jod Dadurch ist es verständlich daß Meeresschwimmer wie die Holländer täglich 100-200  $\gamma$  die Schweizer aber nur 13-15  $\gamma$  täglich aufnehmen und daß es an den Meeresküsten so gut wie keinen Kropf gibt Jodide und an Fettsäuren gebundenes Jod (Lebertran) werden vom Darm leicht resorbiert schwieriger die Jodoverbindungen die aber nach FELLEBERG wirksamer sein sollen

Als Bedarf werden 0.002-0.004 mg/kg oder 100  $\gamma$  für den Erwachsenen größere Mengen für Wachende und Schwangere angegeben Der Serumjodgehalt beträgt normaler Weise und bei einfachem Kropf 30-80  $\gamma$  Werte darunter zeigt das Myxoedem darüber der unbehandelte Hyperthyreoidismus (E B MEYER S 913 zit bei A W WALKER in DUNCAN'S Monographie) Die deutschen Zahlen (10 bis 30  $\gamma$  %) sind erheblich höher (Lit bei BURGER) was wohl mit der Verschiedenheit der angewandten Methoden zusammenhängt Das Blutjod ist teils als Salz hauptsächlich aber in organischer Bindung in der Schilddrüse zu sein Dafür spricht auch daß etwa 20% des Körperjodes in der Schilddrüse sich befinden Über auch die anderen endokrinen Drüsen und relativ jodreich was darauf hindeutet daß das Jod auch da eine besondere Bedeutung hat die wir aber vorläufig noch nicht kennen Auch die Bedeutung des Muskeljodes ist vorläufig unbekannt

Die Rolle des Broms das sich gleichfalls bei Menschen und Tieren stets findet ist noch ungenugend bekannt. Daß das Brom das Jod aus dem Stoffwechsel verdrängen soll (MORUZZI) ist vorläufig eine noch unbewiesene Annahme. Im Blut ist Brom zu 0,5—1 mg enthalten doch auch niedrigere Werte angegeben worden was wohl mit der Verschiedenheit der angewandten Ernährung und Analysenmethode zusammenhängt. Bei einzelnen Gerstkrankheiten sollen die Werte erniedrigt sein (ZONDELL u. BIER).

Bei den übrigen Spurenelementen Aluminium Mangan Kobalt Nickel Bor Silicium Fluor Blei Titan Molybdän Titan Arsen handelt es sich meist um minimale Mengen in Nahrung und Blut mit Ausnahme von Kieselsäure (bis 30 mg % nach GONZALEZ) und des Aluminium (4 mg % im Blut nach WITCZOWSKI). Ihre physiologische Bedeutung soweit es sich überhaupt um eine solche handelt und nicht um zufällige Körperpräparate ist so unklar daß sie hier außer Betracht bleiben kann. Bezug auf die zusammenfassenden Darstellungen von HEUBNER (Z) DUNCAN BERTRAND Mc CLUPE und LANG RANKF (Z) S. 189 verwiesen. BERTRAND gibt auch eine Tabelle für den Gehalt von Pflanzen und Tieren an einigen Spurenelementen berechnet pro 1 kg Frischgewicht (vgl. Tab. 20).

Tabelle 0 Die Mengen an wichtigsten Spurenelementen (nach BERTRAND)

	in mg	in mg
Mangan	5—10	
Bor	0,5—1,0	0,5
Eisen	10—20	0,004—0,4
Zink	4—5	0,0
Kupfer	1	0,0—0,30
Fluor		4
		40

Mit Hilfe der von W. GERLACH geschaffenen quantitativen Spektralanalyse ist es neuerdings möglich in jedem organischen Untersuchungsmaterial sämtliche Spurenelemente qualitativ und quantitativ zu bestimmen indem eine elektrische Entladung zwischen 2 Elektroden die vorhandenen Elemente zur Emission ihrer charakteristischen Spektralbänder anregt die dann photographiert und analysiert werden können (H. WOLFF).

## Literatur

### I Zusammenfassende Darstellungen (Z)

- ALBU u. NEUBERG Physiologie und Pathologie des Mineralstoffwechsels Berlin (1906)  
 BERG P. Eiweißbedarf und Mineralstoffwechsel Berlin Wien (1930) — Die Störungen elementar in unserer Nahrung u. in unserem Körper Leipzig J. Barth 1940 — BURGER M. Der Mineralgehalt der Nahrung Handb. d. inneren Medizin 3. Aufl. 6 B. 1. 2 T. S. 619 (1944)  
 CANTAROW A. Mineralmetabolism in Diseases of metabolism von Duncan S. 197 Philadelphia u. London Saunders 194 — McCLURE F. J. Fluorine and other Trace elements in Nutrition J. Amer. Med. Assoc. 139 711 (1949)  
 FISCHWALD E. u. I. FODOR Die physikalisch-chemischen Grundlagen der Physiologie Berlin Springer 1919  
 GOLLEWITZER MEIER A. Handb. d. norm. u. pathol. Physiol. Bd. 17 1. 5. 10 1 (1930)  
 HEUBNER W. R. MAYER-BISCH GILROY u. M. B. SCHMIDT Mineralstoffwechsel i. Handb. d. norm. u. pathol. Physiol. Bd. 16 2. S. 1416 (1931) — HUBER R. Physikalische Chemie der Zelle und Gewebe 6. Aufl. Leipzig W. Engelmann 1924  
 KLEBE K. Mineralstoffwechsel Wien 1931 — Handb. d. Biochemie von OPPENHEIMER 1. Aufl. Leipzig Thieme 1930  
 LANG K. u. O. F. RANKF. Stoffwechsel und Ernährung Berlin Göttingen Heidelberg Springer 1930 — LORA J. Über physikalische Ionenwirkungen In OPPENHEIMERS Handb. d. Biochemie 1. Aufl. Bd. II, S. 104 (1910)

MEYER BISCH P Allg Patho physiol u Ther des Wasser und Salzhaushaltes Handb d prakt Ther Bd 1 S 519 (1926) — MICHAELIS L Die Wasserstoffionenkonzentration 3. Aufl Berlin Springer 1928 — MORAWITZ P u W VON NERNST Pathologie des Wasser und Mineralstoffwechsels In OPPENHEIMERS Handb d Biochem 2 Aufl 356 Jena Fischer 1925

SCHADE H Die physik Chemie in der inneren Medizin 2 Aufl Dresden (1924)  
THANHAUSEN J Der Mineralstoffwechsel im Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten München J F Bergmann 1929

WENDT G v. Mineralstoffwechsel In OPPENHEIMERS Handb d Biochem 3 Aufl S 183 Jena Fischer 1925

ZONDEK S G Die Elektrolyte Berlin Springer 1927

## II Einzelarbeiten

ATZLER E u Mitarb Arbeitsphysiologie S 621 (1930)

BENEDICT F G A Study of Prolonged Fasting. Carneg Inst of Washington Publ Nr 203 (1915) — BERTRAM A Amer J Med Sci 191 1 (1936) — BERTRAND G Action des elements oligosymetriques sur la nutrition Reale accad d Ital 7 Convegno Poma 8 302 (1933) — BLUM L Soc Biol 98 527 (1928)

CANTAROW A Calcium Metabolism and Calcium Therap 2 ed Philadelphia Lea & Febiger 1933 — CASTEX M Ber Physiol 69 706 (1932) — CASSINIS N Bull Soc ital Biol sper 1034 (1931)

EHRENBERG A Dtsch med Wschr 1948 168 — EHRLICHMAN O (unter P TRENDLENBURG) Arch exper Path u Pharmacol 144 247 (1928) — EMBDEN G E GRAFE u E SCHMIDT Z physiol Chem 113 67 108 (1921)

FELLENBERG Biochem Z 174 341 (1926) 193 384 (1928) 241 176 (1930) — FLECKENSTEIN A Pflügers Arch 246 411 (1942) — Der Kalium Natrium Austausch als Energieprinzip in Muskel und Nerv Berlin Göttingen Heidelberg Springer 1930 — FORSTER J Z Biol (1873) — FREUND H u E GRAFE Arch exper Path u Pharmacol 67 55 (1912) — FREYBERG R H W D BLOCK and F M FROMER J Clin Invest 10 43 (1940)

GLATZEL H Z exper Med 84 630 (1932) — Das Kochsalz und seine Bedeutung in der Klinik Erg inn Med 3 1 (1924) — GONVERMANN Biochem Z 89 401 (1918) — GRAFE E Die nervöse Regulation des Stoffwechsels In OPPENHEIMERS Handb d Biochem II Aufl Ergänzungswerk 687 (1936) — GRAHAM TH Philosoph Transact I 161 183 (1861) — Laebigs Ann 141 68 (1861) — A J GUBLER J Amer med Assoc 161 530 (1938)

HAMBURGER J Osmot Druck u Ionenlehre in den mediz Wissensch Wiesbaden Bergmann 1902—1904 — HEINDL H Z exper Med 43 616 (1920) — HEILMEYER L Blutkrankheiten Handb d inn Med 3 Aufl Bd 2 Berlin Springer 1942 — HEILMEYER L u H BEGMANN Blutkrankheiten Handb d inn Med 4 Aufl Bd 2 (1901) — HESSE E Klin Wschr 1931 1067 — HEUBNER W Der Mineralstoffwechsel Handb d Bimed v DIETRICH KAMMER Bd 2 S 181 — HOLTZ F Biochem Z 310 345 (1943) — HORVEMANN O Z Hyg 553 (1913)

JAKL Klin Wschr 1925 2060

KRAUS F S G ZONDEK W AROLDI u W WOLLHEIM Klin Wschr 1941 707 — KRAUS F Allgemeine u spezielle Pathol der Person bes Teil I Tiefenperson Leipzig Thieme 1926

LEHMANN G u SAARAL Chlor und Wasserhaushalt bei Hitzearbeit Ber Physiol 96 60 (1937) — LUSE G The elements of the science of nutrition 4 Aufl S 481 Philadelphia u London Saunders 1938

MILLER H G J of Biol Chem 61 (1923) 67 71 (1930) — MOLLNAR u HETENYI Arch Verdgskrh 8 (1922) — MOORE C V C A DOAN and R W ARROWSMITH J Clin Invest 16 627 (1937) — MORUZZI Giorn Clin med 20 199 (1939)

NI T G Amer J Physiol 8 158 (1926)

ORRINE C Arch exper Path u Pharmacol 104 115 (1924) — Dtsch Arch klin Med 154 107 (1927) 166 233 (1928)

PAPENDIEK P Spurenelemente und Mangelkrankheiten Berlin Med Verlag 1930 — PETERSEN C Arch Tierernährg 6 532 (1931)

POSENTHAL H N Iron metabolism Sinau Hosp 4 15 (1930)

RUBNER M Z Biol 10 485 (1879) — Handb d Lebensmittelchem I 1145 Berlin 1933  
SCHMIDT M B Der Eisenstoffwechsel Handb d norm u path Physiol Bd 16 T S 1644 (1931) — SCOTT and FISHER J Clin Invest 14 720 (1938) — Amer J Physiol 121 253 (1938) — SHERMAN H C Zit bei LANG RANKE (Z S 279) — SPIES F D and H B BUTT In G G DUNCANS Diseases of metabolism 2 Aufl S 497 1947 —

STEARNS C H man regu remen	1	M I Amer Med Assoc 14 <sup>o</sup> 478 (1930) —
STRAUB H Erg inn Med	1 13 1	A Arbe sphysiologie 8 316 (1935)
10 534 (1939)		
TIGERSTEDT H Skand Ar 1 Ph	1	1911
VERVAOSKI W J C r leal	1	19 11 19 4
WARR RG O Erg Pl ol 13	1	Z un enf) Klin Wschr 19 1094
S hwermetalle als Wirkungsgruppe		n Berl W 5 en er 1946 — Wif
CHO SKI Munch med Ws hr 13 1		W NK ER 4 W D orders of thyreo d
gland 6 913 In DANCANA Disea of		1 Pl 1 ladelapl a = London Saun
ders 1947 — WINTERSTERN H 1 1		17 1 16 (1911) 15 993 (1911) —
WOLFF H Klin Ws hr 1914 310		
ZONDEX H G B ER Bo = / 4		143

### 3 Der Wasserhaushalt

In engster Beziehung zur W r l el und nur kun tlich von ihm aus  
didaktischen Gründen zu tre n Wa erl au halt Auch der organische  
Stoffwechsel ist ohne d e W r l Korper undenkbar D = lei ens  
wichtige Bedeutung des Wa er i Th ale von MULET Er sah in ihm  
sogar den Ursprung aller D o D c W r belt ere bestu en zu 60—70%  
aus Wasser und d eser Hundert t b te niederen Tieren immer m l r  
100%. Das wasserreichste Organ i h p d e graue Nervensubstanz (80 h e  
94%) das wasserarmste der K wh 4 etwa n der Mitte steht d r quer  
gestreifte Muskel der etwa d th rper vas ers enthalt mit 73 h s  
77%. Der Was ergel alt der nzel h a lkt z ischen 70% beim Skelet  
und 63% beim Blute (VERL Z) b e ten parenchymatösen Organen bo  
trägt er 70—80%. Enorm sind d W en n d e taglich s h in den Darm  
erzeugen 600 cm<sup>3</sup> Speichel 100 c W ft 40 cm<sup>3</sup> Galle 700 cm<sup>3</sup> Pankreas  
samt 600 cm<sup>3</sup> Darmaft et 3 4 0 n [F FREI (Z) S 151] Noch höhere  
Zahlen gibt neuerdings GLI l l Des großen Mengen d e etwa der  
Gesamtmenge Blut entsprechen l l der ins Blut zurück D r alte Satz  
corpora non agunt nisi soluta l r fu den Wasserre cl tum schon den ent  
s he denden Grund aufgedeckt Hun er kann der Mensch et a 40—60 Tage  
aber dursten höchstens 1—2 Wochen

Der Wasserbestand des Korper rda Berordentlich konstant gehalten Ras he  
Verminderungen um 10% fuhr n ber ts zu erheblichen Störungen solche von  
30—% zum Tode D e stets pat lox chen Zunahmen können enorme Lu mße  
von 30—50 kg erfahren ohne in l e un mittelbar zu gefährden D e Korper  
organe abgesehen von dem Unterhaltz Bo e el nehmen davon nur e nenkle nen  
Teil (etwa 3—5 kg) auf die Hauptn gen immeln s h in den Korperhöhlen an  
Der normale Was erwechsel in 4 t d beträgt 6—8% des Bestandes der daber  
g wohnlich nur um 0.5—1 % schwant t (MARX (Z) E FREI (Z))

Das Wasser ist durch e ne hohe spez ifische nd latente Wärme so e seine hohe  
Dielektriz tatkonstante au e e chnet E ist e ne ler d chtesten Materien (n  
115 Mol und) late ne besonders große Ol cflael nspannung D ese phys kahn el en  
und chem chen Eigenschaften ma hen es z e nem idealen Lo ung und Adsorp  
tion m t el Fluss es Wasser ist wahr cheinl e e ne Mischung von Dihydrol  
(H<sub>2</sub>O)<sub>2</sub> und Trihydrol (H<sub>2</sub>O) E n Monohydrol (H<sub>2</sub>O) ist ans heimend nur der  
Wasserdampf ein reines Trihydrol (H<sub>2</sub>O) das Es Spektralanalyt sche Unter  
suchungen von URAY zeigten daß der Wass erstoff im Was er n el t nur aus  
einer Art von Atomen (H) besteht son lern auch noch solche m t doppelter Kern  
ma isotoper oder s hwerer Wasserstoff (H<sup>2</sup>) oder schweres Was er (H<sub>2</sub>O)  
enthalt D e Mengen d eser otopen Bei engung s d m allgeme ren sehr gering  
im Le tungs asser n r l 5000 m Organ smus wahrscheinlich erheblich mehr  
D e phys iolog sche Bedeutung des schweren Was ers ist vorläufig noch unklar E

ist nicht einmal ganz sicher, ob eine solche überhaupt vorliegt oder aber ob es sich nur um zufällige Körperanhäufungen und Passagen wie bei seltenen Metalliden handelt. Sicher ist, daß schweres Wasser in höherer Konzentration giftig wirkt. Die Fermentprozesse verlaufen dabei anscheinend langsamer. Säugetiere, Keime, einzellige und Kleintiere gehen rasch zugrunde. Mäuse werden unruhig und bekommen abnorm starken Durst.

Unter Wasserhaushalt versteht man mit SIEBECK (Z) die Ordnung, die bei dauerndem Wasseraustausch Wasserbestand und -verteilung im Körper auf optimalem Niveau aufrecht erhält.

Sein Studium hat sich bei jedem anderen Nahr- und Körperstoff mit zwei Hauptproblemen zu befassen: einem Bilanzproblem und einem intermediären Umsatzproblem, wobei letzteres chemisch wegen der Einfachheit des Stoffes relativ einfach ist, physikalisch-chemisch dafür um so komplizierter.

Wasser wird aufgenommen einmal in Form von Flüssigkeiten aller Art und dann in Speisen. Dazu kommt noch das sogenannte Oxydationswasser, d. h. die Menge, die durch die Verbrennung der festen Nährstoffe im Körper entsteht. Die Verbrennung von 100 Cal organischem Nährstoff führt zu einer Wasserbildung von 10–13 g [weiteres Zahlenmaterial bei FREY (Z)]. Stammen sie aus Eiweißverbrennung, so sind es 13 g; die analogen Zahlen für Fett sind 11,3 g für Kohlenhydrate 13,3 g. Will man einen ungefähren Anhaltspunkt für die Gesamtwasseraufzufuhr haben, so wiegt man am besten die ganze Nahrung mit den Flüssigkeiten wie DOLL u. SIEBECK es empfohlen haben. Die Trockensubstanzmenge entspricht dann annähernd dem Oxydationswasser.

Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich im Harn, ferner im Stuhl und durch Haut und Lungen in Form der sogenannten perspiratio insensibilis. Der normale erwachsene Mensch nimmt bei der gewöhnlichen ausreichenden Kost von etwa 2400 Cal als Flüssigkeit 1–1½ l in den Speisen 1–1½ l Wasser auf. Dazu kommen als Oxydationswasser 200–350 g/Tag.

Die Harnmenge beträgt bei gemäßigtem Klima nach der älteren Literatur (v. VIERORDT) 1500–1700 cm<sup>3</sup>, nach neueren Messungen von H. MARX etwa 1 l bei Frauen durchschnittlich etwas mehr, bei Männern etwas weniger. Der Kot enthält normalerweise etwa 150–350 g Wasser; die Perspiration, die mit empfindlichen Waagen (von SAUTER oder GARVENS) während mehrerer Stunden durch Gewichtsabnahme leicht festgestellt werden kann, beträgt bei mittlerer Tagstemperatur in der Ruhe etwa 700–1000 g pro Tag (PETTENKOFER u. VOIT, ATWATER u. BENEDICT).

Zur Schweißbildung kommt es unter besonderen physiologischen Verhältnissen (hohen Außentemperaturen, starken Oxydationssteigerungen infolge intensiver Muskeltatigkeit) beim Gesunden dann, wenn die in ihrem Ausmaße beschränkte Perspiratio insensibilis zur Entwärmung des Körpers nicht ausreicht und die physikalische Warmeregulation zur Verhinderung oder Beseitigung einer Wärmestauung mit Temperaturanstieg auf das Äußerste angespannt werden muß. Die Schweißverluste können dabei sehr beträchtlich sein. So verlor der korpulente und ungenügend trainierte O. KESTNER (mundliche Mitteilung) beim Aufstieg zur Cabanna Marguerite am Monte Rosa 5 kg an Gewicht. Wenn gewiß auch ein Teil dieser Abnahme durch Einschmelzung von organischem Körpermaterial bedingt war, so sind doch mindestens 3–3½ kg durch Schweißabgabe hervorgerufen. Außer dem kommt es bei Krankheiten (Entfieberung akuten und chronischen Infekten, Tuberkulose, Rheumatismus, M. Basedow, schweren vasomotorischen Neurosen usw.) zur Schweißbildung. Wegen des Mangels an Schweißdrüsen kann der Hund nicht schwitzen. Er steigert dafür die Wasserdampfabgabe durch starke Beschleunigung der Atmung, das sogenannte Jacheln.

Für die Aufstellung einer Wasserbilanz gibt H. MARX (Z) anscheinend in Selbstversuchen an Tagen von zwei verschiedenen Jahreszeiten folgendes instruktives Beispiel

Tabelle 21

H. M.	8 Jahre	kg	11 19 9	3 5 1930
			g H <sub>2</sub> O	g H <sub>2</sub> O
<b>Wassereinfuhr</b>				
in Getränken (Saft Kaffee Suppe)			800	1480
in Speisen			980	970
Oxydationswasser (400 Cal)			290 (2300 Cal)	278
			130	2678
<b>Wasserausfuhr</b>				
im Harn			1050	1400
im Stuhl			180	210
Haut und Lungen			80	110
(berechnet aus 10 Einstundenversuchen)			2070	2740
Körpergewicht			+ 50 g	— 100 g
Berechnete Bilanz			+ 80 g	— 62 g

Die Differenzen von + 30 bzw. — 34 g zwischen berechnetem und gefundenem Gewichtsverhalten sind so gering, daß sie in die Fehlerbreite der schwierigen Bestimmungsmethoden mit ihren zahlreichen Messungen und Wägungen fallen. Unstimmigkeiten zwischen Gewicht verhalten und berechneter Bilanz wie sie einzelne Autoren vor allem im Sinne zu geringer Gewichtsverluste angeben sind wohl immer durch methodische Fehler bzw. Unzuverlässigkeit der Versuchspersonen bedingt. Wenn der Mensch bei Badern auch vielleicht ähnlich wie der Frosch kleine Mengen Wasser aufnehmen kann, so geschieht das gewiß nicht aus der freien Luft.

Der Wasserhaushalt des Körpers wird geregelt durch den Durst, den stärksten Naturtrieb, den es gibt, da Flüssigkeitzufuhrssperre bald tödlich wirkt.

Unter Durst versteht man am zweckmäßigsten das Gefühl, das zu erhöhtem Trinken führt. Nur das Trinken und die Menge des Getrunkenen sind Maßstab des Durstes. Der Hauptfaktor für die Entstehung des Durstgefühls ist eine Erhöhung der osmotischen Konzentration im extracellulären Raum. Auch eine wesentliche Verringerung des Volumens der Extracellulärflüssigkeit und damit der kreisenden Blutmenge kann dazu führen. Vom echten Durstgefühl zu unterscheiden ist das Trockenheitsgefühl im Munde (vgl. LANCET Editorial (1953)). Ein falsches Durstgefühl ist auch der unangenehme metallische Geschmack beim Salzangel syndrom (P. A. CANCE).

Eine Erhöhung des osmotischen Drucks im Extracellulärraum beeinflußt die Zellen sowohl in ihrer äußeren Gestalt als auch in ihrer inneren Zusammensetzung. Die Zellen schrumpfen durch Wasserabgabe, wobei der osmotische Druck in den Zellen zunimmt.

Durst ist also im wesentlichen Gewebdurst, wie schon CLAUDE BERNARD annahm und durch Tierversuche bei Pferden und Hunden mit Oesophagus- und Magen fisteln bewies.

Moderne Untersuchungen z. B. von H. J. TOWER (1949) haben diese Befunde bestätigt.

Intravenöse Injektionen von hypertonen Salzlösungen oder hypertonen Lösungen anderer Art (Natriumsulfat, Natriumacetat, Sorbit usw.) rufen sofort Durst hervor (A. V. WOLF, J. H. HOLMES u. M. GREGGSEN 1950). Trocknenheit der Mund- und Rachenschleimhaut spielt für die Entstehung des Durstes, wenn



überhaupt nur eine untergeordnete Rolle (TOWBIN BELLOWS) Auch die seltene kongenitale Aplasie der Speicheldrüsen beim Menschen führt nicht zu vermehrtem Durst

Daß auch die Magenwand in der Entstehung des Durstes eine gewisse Rolle spielt (ADOLPH u NORTHROP) zeigt die Tatsache daß Dehnung der Magenwand z B durch Luftblasung zu einer partiellen Hemmung des Durstes und der Wasseraufnahme führt

Der Angriffspunkt der den Durst auslösenden gesteigerten Konzentration der extracellulären Gewebsflüssigkeit ist das Zentralnervensystem

Am Boden des 4 Ventrikels wurde schon von CLAUDE BERNARD und ECKARDT (lat bei E GRAFE) ein sogenanntes Polyuriezentrum gefunden doch handelt es sich wahrscheinlich dabei um Bahnen von höhergelegenen Stellen zusammen gefaßter Organisation Bei dieser berühmten Figure kam es nicht nur zur Glykosurie sondern auch zur Polyurie Wegen Anstieg auch der Kochsalzkonzentration im

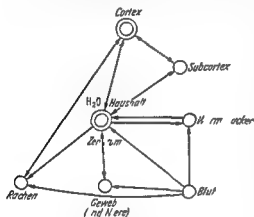


Abb 8 Schema von H MARX für die Faktoren des Wasserhaushaltes

Hypnoseversuch von H MARX der schon durch Suggestion eines großen Trunkes eine typische Blutverdünnung und Diurese hervorrufen konnte

Afferente Bahnen verlaufen nicht nur von den oberen Abschnitten des Verdauungskanal sondern es lassen sich reflektorisch Diuresen von fast allen Körperstellen und Organen auslösen was bei der universalen Aufgabe des Wassers ohne weiteres verständlich ist

Die efferenten Bahnen verlaufen sowohl im Vagus wie im Sympathicus ein großer Teil zur Niere daneben aber wahrscheinlich zu allen Körpergeweben viel leicht sogar bis in die letzte Zelle hinein (STONER)

Die Nieren sezernieren wie Entnervungsversuche sicher zeigen auch unabhängig vom Nervensystem doch scheint die feinste Einstellung der Nierentätigkeit nervös gesteuert zu werden (RHODE u ELLINGER) Die afferenten Nierenerven stammen teils aus dem Vagus teils aus dem Sympathicus und zwar beim letzteren sowohl aus dem Splanchnicus wie aus dem Abdominalgewebe der Aorta

H MARX bringt in seiner ausgezeichneten Darstellung des Wasserhaushaltes folgendes von mir etwas modifiziertes ansprechendes Schema das die für den Wasserhaushalt wichtigsten Zentren und Faktoren wiedergibt (Abb 8)

Die Pfeile sollen die Einwirkungsrichtungen anzeigen Das Schema zeigt daß diese mit Ausnahme des Blutes alle zweiseitig sind

Ein sehr kompliziertes Problem stellt die Diurese dar Es erscheint zunächst so einfach anzunehmen daß das über den Bedarf in das Blut einstromende Wasser

Harn wurde die Figure von den nach prüfenden JUNGMANN u E MEYER als Salzstich bezeichnet Einstich ins Tubercinereum von ASCHNER RICHTER LESCHKE (zit bei E GRAFE 1936) u a führte auch zu einer Vermehrung der Wasserausscheidung aber mit verminderter Salzkonzentration Zweifellos gibt es aber auch noch höhere subcorticale und corticale Stellen von denen starke Diuresen ausgelöst werden können Dafür spricht schon die Tatsache einer bewußten Durstempfindung Durch starke Affekte läßt sich bei Hunden trotz Diureticis eine völlige Anurie erzielen (DOBREFF) Sehr interessant ist in dieser Richtung auch der

auf direktem Wege von den Nieren wieder eliminiert wird. Dagegen spricht aber die Tatsache, daß der größte Teil des aufgenommenen Wassers zunächst in den Depots (Haut und Muskulatur) zur Ablagerung kommt (HELLER U. DERHILL MAR) und erst von hier aus je nach dem Füllungszustande der Depots wieder ins Blut abgegeben und dann von den Nieren erfaßt wird. H. MAR (4) hat hier eine recht komplizierte Hypothese aufgestellt, in der in Analogie zum Diabetes insipidus dem Hypophysenhinterlappenhormon die entscheidende Rolle zugeschrieben wird. Auf die Begründung und Kritik kann an dieser Stelle nicht eingegangen werden (vgl. die Besprechung beim Diabetes insipidus).

Der adäquate Reiz für das nervöse Zentralorgan ist nach E. MEYER nicht so sehr der Wassergehalt des Blutes als dessen Gehalt an osmotisch wirksamen Substanzen. Wichtiger dürfte wohl noch der Wasser- und Elektrolytgehalt der Gewebe sein (NOVAKOVICH (2) VIL (2)) wobei allerdings noch unklar bleibt, ob diese Verhältnisse direkt oder indirekt auf die nervösen Zentralorgane einwirken. VERNEY nimmt Osmoregulatoren im Verzweigungsgebiete der Art. Carotis interna an, die ihre Erregungen zum Hypophysenhinterlappen leiten.

Es scheint, daß das Zentrum vor allem auf eine generelle Bedarfsanmeldung für Wasserzufuhr reagiert, während der Wasserbedarf einzelner Organe, sofern er nicht sehr hochgradig ist und durch Wasserverschiebung im Körper gedeckt werden kann, peripher geregelt wird, vielleicht durch Signale von den VATER-PACCHINI'schen Körperchen, die wie Osmometer wirken, vielleicht auch im Sinne SCHADES lokal automatisch ohne Inanspruchnahme besonderer Zentren.

Außer zentralnervös wird der Wasserhaushalt auch hormonal von den Inkretdrüsen gesteuert. An erster Stelle steht hier die Hypophyse bzw. das Hypophysenhinterlappensystem. Auf die hier vorliegenden zum Teil recht komplizierten und unübersichtlichen Verhältnisse soll erst später bei der Besprechung des Diabetes insipidus eingegangen werden. Erwähnt sei hier nur, daß die Einwirkung sich nicht auf den Wassergehalt der Gewebe, sondern auf die Nieren sich vollzieht (OPHIE). Die Beziehungen von Thyreoiden und Wasserhaushalt hat vor allem EPPINGER näher studiert und klinisch verwertet (weitere Untersuchungen bei H. MARX (4)).

Unterfunktion der Schilddrüse führt zur Verlangsamung des Wasserstoffwechsels und damit zur Erhöhung des Wasserbestandes im Körper. Überfunktion zu dem gegenteiligen Verhalten. Es besteht also ein völliges Analogon zum Gesamtstoffwechsel. Das Thyroxin facht also nicht nur die Zelloxydationen an, sondern greift auch fordernd und beschleunigend in den intracellulären Wasserumsatz ein. Auch im Blute kommen diese Dinge bei Schilddrüsenkranken klar zum Ausdruck. Wie DEGEN zeigte, besteht bei Myxodematosen eine Serumverdünnung, die durch Thyreoidpräparate rückgängig gemacht werden kann.

Übersichtlicher liegen die Dinge für die Nebennieren, doch tritt hier die neue Schwierigkeit auf, daß bei den engen Beziehungen zwischen Adrenalin und vegetativem Nervensystem es nahezu unmöglich ist, festzustellen, ob die Nebennieren effekte direkt oder indirekt über das vegetative Nervensystem sich auswirken. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß das Adrenalin zuerst die Diurese hemmt und dann manchmal — beim Menschen am unsichersten — steigert. Die Ursachen der mit großer Regelmäßigkeit eintretenden initialen Hemmung sind Vasoconstriction in der Niere, daneben vielleicht noch Bluteindickungen infolge Abdichtung der Capillarendothelien durch das Adrenalin.

Die Nebennierenrinde beeinflußt die Verteilung des Wassers auf Interzellularraum und Intrazellularraum (THADDEA sowie GAUDINO LEVIT). Nebennierenrindenextrakt wirkt diuretisch (MAPKATY BRECHT u. PETARNYE).

Die Ovarien wirken der Hauptsache nach nur indirekt auf den Wasserstoffwechsel ein indem ihr Ausfall zu Fettansatz disponiert und daß dadurch Veränderungen im Wassergehalt bedingt sein können Es gibt aber vereinzelt auch Beobachtungen in denen bei geringer oder geschwundener Ovarialtätigkeit ohne nachweisbare Herz oder Nierenveränderungen Ödeme auftreten — Auf die Beziehungen des Insulins zum Wasserhaushalt soll erst bei Besprechung des Diabetes mellitus eingegangen werden

Zu den innersekretorischen Organen ist vor allem durch die Untersuchungen von LAMSON und PICK noch ein weiteres Organ von großer regulatorischer Bedeutung für den Wasserhaushalt hinzugekommen nämlich die Leber

LAMSON fand bei Hunden daß nach Leberausschaltung die auf Epinephrininjektion eintretende Eindickung des Blutes ausblieb er fuhr dies auf den Fall einer durch Epinephrin sonst hervorgerufenen Sperrung der Lebervenen zurück

PICK u Mitarb besonders MAUTNER die gleichzeitig ähnliche Versuche anstellten den en außer der Regulation durch die venösen Sperrvorrichtungen sogar an eine *hormonale Wirkung der Leber* ohne allerdings in dieser Richtung zwingende Beweise beibringen zu können

Nächst der Muskulatur ist zweifellos die Leber das Hauptspeicherorgan für Wasser Das gilt nicht nur für orale sondern auch für parenterale Zuführen Bei einem Wassergehalt von 70%, enthält sie etwa 1000—1200 cm<sup>3</sup> H<sub>2</sub>O entsprechend 28—30% des gesamten Körperwassers Bei sehr großen Wasseraufnahmen steigen die Zahlen bis zu 9% des Ausgangsgewichtes so daß die Leber fühlbar wird und daß bei Tiersektionen nach großen Wasser und Salzinjektionen das Wasser in Tropfen auf der Schnittfläche steht Es handelt sich dabei nicht nur um einen vermehrten Blutgehalt sondern um eine echte Wasserspeicherung in den Leberzellen die auch histologisch in Form ausgedehnter Vacuolenbildung nachgewiesen werden konnte (RAUM) Welch enorme Wasser bzw Blutmengen die Leber aufzunehmen vermag zeigt am deutlichsten die oft gewaltige Stauungsleber bei Herzinsuffizienzen in geringer Form manchmal das erste Zeichen und nach wirksamer Therapie oft der letzte Rest einer Dekompensation Die hervorragende diuretische Wirkung von Salyrgan und anderen Hg Präparaten hat ihren Angriffspunkt an der Leber vielleicht durch Verbindung mit den gleichfalls diuretisch wirkenden Gallensäuren

Wasser kommt im Organismus in sehr verschiedener Anordnung vor frei verschieblich in Blut und Lymphe relativ beweglich als Zwischenflüssigkeit in den Gewebslücken und die Hauptmenge fest eingeschlossen in den Gewebszellen selbst Im letzteren Falle ist ein Austausch nur durch die Zellmembran hindurch möglich er vollzieht sich in der Regel nach den Gesetzen des osmotischen Druckes worunter der auch manometrisch direkt bestimmbare Druck verstanden wird den eine in Wasser gelöste Substanz verglichen mit dem reinen Lösungsmittel ausübt Entscheidend für den Austausch ist in zweiter Linie die Beschaffenheit der Zellmembran Nach den Vorstellungen von OVERTON soll sie mit Lipoiden durchtränkt sein so daß die Frage der Lipoidlöslichkeit die entscheidende Rolle spielt OVERTON und H MEYER haben hierüber sehr wichtige Untersuchungen angestellt die sie zur Aufstellung der Lipoidtheorie der Permeabilität geführt haben Diese hat sich als außerordentlich fruchtbar erwiesen Immerhin ist sie in den letzten Jahren stark ins Wanken gekommen (Zusammenfassendes darüber bei WINTERSTEIN) vor allem durch den schon erwähnten Nachweis wasserlöslicher Lipide und viele Widersprüche mit experimentellen Befunden In ihrer Allgemeingültigkeit ist sie heute kaum noch aufrechtzuerhalten

Außer einer eventuellen lipiden Phase spielen Oberflächenwirkungen vor allem die Absorption eine überragende Rolle (vor allem I. TRAUBE und WARBURG Zusammenfassung WINTERSTEIN). Schließlich ist noch maßgebend die komplizierte Innenstruktur der Zelle unabhängig von der Plasmahaut, doch ist diese einer detaillierten Untersuchung schwer zugänglich.

Über die hauptsächlichsten Stoffe, um die es sich bei dem Austausch zwischen Zelle und umgebender Flüssigkeit handelt, gibt PETERS (Z) folgende gute Übersicht:

Zwischenfluss gleit	Intracelluläre Flüssigkeit
Eiweiß	< Eiweiß (höher differenziert)
Na	> (Na)
K	< K
Ca	< (Ca)
Mg	< Mg
Cl	> (Cl)
HCO <sub>2</sub>	< HCO <sub>2</sub>
I (anorg.)	( ) I (anorg.)
P (organ.)	I (organ.)
Creatin	< Creatin
Creatinin	( ) Creatinin
Harnstoff	Harnstoff
Zucker	(-) Zucker
Aminosäuren	( ) Aminosäuren Glykone Nucleotide usw.
Enzyme Coenzyme usw.	< Enzyme Coenzyme usw.

Die Spitzen der Winkel zeigen in der Pichtung der geringeren Konzentration. Die Klammern bedeuten, daß noch Unsicherheiten bestehen und die Verhältnisse noch nicht ganz geklärt sind. Im übrigen muß auf die Originalanmerkungen verwiesen werden [PETERS (Z)].

Es ist selbstverständlich, daß diese Aufzählung nur die wichtigsten Austauschstoffe, die näher untersucht sind, umfaßt.

Veränderungen im Na-Austausch führen im allgemeinen zu Störungen des Wasserhaushaltes, während Veränderungen im K-Gleichgewicht Störungen des Zellstoffwechsels anzeigen.

Da der Wasserhaushalt der Zellen, abgesehen von den Einzelligen, einer direkten Beobachtung nicht zugänglich ist, sucht man indirekte Schlüsse aus der Untersuchung des Blutes zu ziehen. Es unterliegt auch keinem Zweifel, daß die Zusammensetzung des Blutes für viele Vorgänge im Gewebstoffwechsel ein gutes Spiegelbild liefert. Das Blut ist eben nicht nur Mittel für den Wassertransport, sondern auch für die Wasserumatzregulation. Blutverdünnung spricht, sofern nicht vorher große Flüssigkeitsaufnahmen stattgefunden haben, für Flüssigkeitseinstrom aus dem Gewebe, umgekehrt Bluteindickung für Wasserretentionen, sofern nicht gleichzeitig eine starke Diurese besteht. Die Beurteilung ist im einzelnen aus methodischen und anderen Gründen [Ungleichheit der einzelnen Blutprovinzen, Verschiedenheit der vasomotorischen Mechanismen, Plasmaspicherung (WIPPIE u. Mitarb.), Blutdepots (BARCROFT), Stand der Hämatopoese usw.] oft außerordentlich schwierig [siehe eingehende Besprechung der zahlreichen einschlägigen Arbeiten bei H. MARX (Z)]. Wassertrinken führt stets zu einem deutlichen Absinken der Erythrocyten und einer Zunahme der Blutplasmamenge; ein Vorgang, der beim Normalen nach 4—5 Std. wieder abgeklungen ist, bei Kranken (Nephritis, Herzinsuffizienz, Lebercirrhose) sich aber oft in die Länge zieht. Umgekehrt führt die Diurese zu einer Plasmaverminderung, eventuell bei Anwendung starker Diuretika zuerst zu einer Vermehrung infolge Flüssigkeitseinstrom aus den Depots und Geweben. Zur Bluteindickung mit echter Plasmaverminderung kommt es auch

Im Falle von STRAUSS betrug sie sogar 67 g bei einem Kochsalzbestand des Körpers von etwa 150 g. Im anschließenden Durstversuche von KUNSTMAN trat eine Störung der NaCl Ausscheidung ein. Interessant im Hinblick auf die Polydipnie und den echten Diabetes insipidus dessen Studium die Veranlassung zu diesen heroischen Versuchen war ist die von REONTEN und KUNSTMAN beschriebene Beobachtung daß die Energie nach wochenlangem Trinken der gewaltigen Wassermengen damit aufzuhören fast ebenso groß sein mußte wie die zum Trinken der großen Flüssigkeitsmengen. Es entwickelte sich ein ungeheurer Durst der bei normaler Flüssigkeitszufuhr erst allmählich verschwand. Wenn STRAUSS das bei seinen Versuchspersonen nicht bestätigen konnte so lag das wohl in der weit geringeren Flüssigkeitszufuhr.

Auf die Verhältnisse beim Diabetes insipidus soll erst später eingegangen werden (vgl Kap D insip). Überblickt man die wesentlichen Faktoren und Aufgaben des Wasserhaushaltes so ergibt sich daß sie von einer Vielseitigkeit und Dringlichkeit sind wie bei keinem anderen Bestandteile unserer Nahrung. Die wichtigsten Faktoren des Thales von Milet hat seine rechte Berechtigung als wichtigste Faktoren des Wasserhaushaltes nennt KLUCKE zusammenfassend.

- 1 Die hydrodynamische Wirkung der Herzaktion der Körperbewegung und des Lymphstromes
- 2 Die osmotischen Verhältnisse im Körper
- 3 Die kolloidosmotischen (onkotischen) Wirkungen der Körperkolloide
- 4 Die elektrischen Kräfte des Wassertransportes
- 5 Die chemischen Kräfte

Die Bewegungen des Flüssigkeitsstromes ermöglichen überhaupt erst einen Flüssigkeitswechsel. Der osmotische Druck hat entscheidende Bedeutung nicht nur für den Austausch von Wasser sondern auch von allen wasserlöslichen Stoffen der Zellen besonders auch den Salzen. Das Membranproblem ist dabei von einer außerordentlichen Kompliziertheit. Der Quellsdruck spielt für die Wasserbewegungen zweifellos eine große Rolle wenn auch FISCHERs Theorie heute kaum noch zu halten ist.

Der elektrische Faktor den besonders R. KELLER betont hat besteht vor allem darin daß das Wasser als Absorptionswasser dielektrisch sich anders verhält wie der aus der anorganischen Chemie bekannte Stoff mit den Dielektrizitätskonstanten von 82. Durch den Kontakt mit den Gewebekolloiden bekommt das Wassermolekül eine positive Ladung die zu einer elektrischen Anziehung der stark negativ geladenen Gewebekolloide führt. Ursache der letzteren ist nach KELLER die Gewebesatmung. Zu den chemischen Kräfte rechnet KLUCKE (Z) auch die Kolloidalalterung den Zusammenschluß von Molekülen die Umbildung von Kolloiden usw.

Erst das Wasser ermöglicht den außerordentlich komplizierten Mineralhaushalt der Zelle wobei die Beziehungen zum Kochsalz die engsten sind. Der Parallelismus bei Retention und Ausscheidung ist hier ein weitgehender wenn auch keineswegs gesetzmäßiger. Im allgemeinen hält 1 g NaCl 100 cm<sup>3</sup> Wasser im Körper zurück aber kann auch trocken oder in viel höherer Konzentration gespeichert werden vor allem in der Haut wie besonders die französische Klinik LEVA VAGNOTS u a gezeigt haben [Lit bei H. VIKAR (Z)].

Auch der Umsatz der organischen Nährstoffe zieht den Wasserhaushalt in seinen Dienst nicht nur als Lösungs- und Transportmittel für ihre wasserlöslichen Bausteine und Abbauprodukte sondern den physikochemischen Austausch zwischen Zellen und umgebenden Medium. Vielmehr spielt das Wasser auch eine sehr wesentliche Rolle bei der Ablagerung von Eiweiß Kohlenhydraten und Fetten.

Lebendiges Protoplasma-eiweiß braucht etwa das Vierfache seines Gewichtes an Wasser zur Ablagerung im Körper während das Ma t oder Vorratseweiß offenbar mehr in trockener Form abgelagert wird und seinen geringen Bedarf an Quellungswasser den vorhandenen Beständen des Körpers entnimmt. Dieses verschiedene Verhalten muß aus der Tatsache gefolgert werden daß starke Eiweißmastungen bei Tieren und Menschen möglich sind ohne daß das Körpergewicht nennenswert ansteigt.

Ganz ähnlich liegen die Dinge für die Kohlenhydrate. Auch hier ist nach ZUNTZ im allgemeinen eine 3—4fache Menge Wasser zum Ansatz nötig doch kann man aus dem Verhalten des Gewichtes bei hochgradiger Kohlenhydrat- und Fettmast schließen daß auch hier analog dem Eiweiß bei der Ablagerung manchmal weniger Wasser erforderlich ist.

Sicher ist daß bei sinkendem Protoplasma-bestande selbst hochgradige Überernährung mit Kohlenhydraten zu erheblichen Wasserrabgaben führen kann (GRAFE). Zum Teil sind dies allerdings Maskierungen durch sekundäre Wasseraus-schwemmungen infolge vorausgegangener Unterernährung.

Am größten sind die Schwankungen beim Fett. Es geht das nicht nur aus unzähligen klinischen Beobachtungen bei Fettsüchtigen hervor auf die noch später einzugehen ist (vgl. Kap. Fettsucht) sondern vor allem aus den ungeheuren Schwankungen des Wassergehaltes im menschlichen Fett. Nach SCHIRMER bewegt er sich zwischen 5—71% etwas enger (7—46%) und die Analysenzahlen von BOZENHAARD. Wenn diese letztere Autor Mittelwerte von 10% für Fette und 30% für Mageres angibt so ist mit derartigen Zahlen nicht viel anzufangen. Es läßt sich nur allgemein sagen daß mit zunehmender Stärke der Fettablagerung dessen Wassergehalt abnimmt und daß andererseits mit der Reduzierung der Fettvorräte im Körper durch Unterernährung und Medikamente deren Wassergehalt steigt.

Besondere Verhältnisse gelten für das Wachstum. Wie vor allem M. RÜBNER eingehend gezeigt hat ist z. B. bei niederen Tieren und Tieren das Wasser geradezu ein Indicator für das Alter. Je jugendlicher Zellen und Gewebe desto größer der Wassergehalt. Das gilt auch für den menschlichen Säugling.

## Literatur

### 1. Zusammenfassende Darstellungen (2)

Zu den 987 vorerl. neten zusammenfassenden Darstellungen des Mineralstoffwechsels in denen auch der Wasserhaushalt vielfach mitbehandelt wurde kommen noch folgende Sonderbearbeitungen.

BERNARD CLAUDE: Leçons sur les propriétés physiologiques et sur les altérations pathologiques des liquides de l'organisme. Paris (1899).

FISCHER W. H.: Kolloidchemie der Wasserbindung. Dresden (1933). — FRIZ E.: Nierentätigkeit und Wasserhaushalt. Berlin Göttingen Heidelberg, Springer (1931).

HAMBURG J. O.: Mot. Druck u. Ionenlehre in den med. Wissenschaften 3 Bd. Wiesbaden Bergmann 1901—1904. — HELLER H.: Erg. inn. Med. 36 663 (1933).

KLINK H.: Handb. d. Biochem. 4. Aufl. Organ. u. physiol. Bd. 3 S. 4 ff. (1936).

MAY H.: Der Wasserhaushalt des gesunden u. kranken Menschen. Berlin Springer 1933.

NOVYEVSKY W.: Pathol. u. Pharmakol. d. Wasserhaushaltes. Handb. d. norm. u. pathol. Physiol. 1. Aufl. Bd. 8 S. 27 (1935).

OEHRLE C.: Grundzüge der Oedempathologie. Erg. inn. Med. 30 1 (1936).

PETERS I.: Physiologie Rev. 11 491 (1944). — Water balance in health and disease.

In DUNCAN Diseases of metabolism ed. S. 271 Philadelphia u. London Saunders (1947).

ROBERT L.: Physiologie Rev. 2 116 (1922). — FOWLER J. I.: G. M. Brown and G. M. ROTH: The volume of the blood and plasma. Philadelphia (1939).

CHADE H.: Wasserstoffwechsel. Handb. d. Biochem. 4. Aufl. Bd. 8 S. 149 (1936). — Über Quellungsphysiologie u. Oedem-Entstehung. Erg. inn. Med. 33 40 (1937). — SCHWENKER.

RECHER A.: Handb. d. norm. u. pathol. Physiol. Bd. 4 S. 709 (1939). — SIEBCK P.: Handb. d. norm. u. pathol. Physiol. Bd. 17 S. 161 (1936).

THANNHAUSEN S. J.: Lehrb. d. Stoffwechsel u. d. Stoffwechselkrankheiten S. 604. München Bergmann 1933.

VEIL W H Physiologie und Pathologie des Wasserhaushaltes *Erg inn Med* '93 648 (1923) — VILLA L Ricambio idrico Mailand Villardi 1932

## II Einzelarbeiten

ADOLPH E F and J P NORTHOP *Amer J Physiol* 161 374 (1950) — ATWATER and F G BENEDICT Experiments on the metabolism of water and energy *Zit bei H SCHADE (Z)* III 169 — ATZLER E u G LEHMANN *Pflügers Arch* 190 118 (1914)

BARCZOT J Die Atmungsfunktion des Blutes deutsch von FELDBERG I u II Teil Berlin Springer 1927 u 1929 — BELLOWES R F *Amer J Physiol* 12, 87 (1939) — BOZENPAAD *Dtsch Arch klin Med* 103 120 (1911)

MCCANCE R A *Lancet* I 1936 823 — CHARANIER H *J of Physiol* 28 841 (1931) — DEUSCH G *Dtsch Arch klin Med* 134 342 (1920) — DOBREFF M *Pflügers Arch* '13 511 (1916) — DOLL H u R SIEBECK *Dtsch Arch klin Med* 116 549 (1914)

ELLINGER PH *Handb d norm u pathol Physiol* Bd 4 III 340 (1929) — EPPINGER, H *Zur Pathol und Ther der menschl Ödeme* Berlin Springer 1917

GAUDINO M and M F LEVITT *J Clin Invest* 28 1487 (1949) — GEIÖR *Ärzte Agenda* 1951 — GRAFE E *Dtsch Arch klin Med* 113 1 (1913) — Die nervöse Regulation des Stoffwechsels In *Handb d Biochem* 2 Aufl Ergänzungswerk III 687 1936

HELLER H *J of Physiol* '6 1 (1932) — HOLMES J U and M J GREGERSEN *Amer J Physiol* 162 326 (1950)

JUNGMAN u E MEYER *Arch exper Path u Pharmacol* 73 49 (1913) — KALK H *zit bei H MARX (Z)* S 106 — KAUFFMAN F *Berl klin Wschr* 1921 1946

KELLER P *Erg Physiol* 30 293 (1930) — KUCHENMEISTER H u J TRAUBE *Ärztl Fortb* 1 278 (1947) — KROGH A The anatomy and Physiology of capillaries New Haven (1929) — KUNSTMANN *Arch exper Path u Pharmacol* 170 703 (1933)

LANCET Editorials 1953 — LAMSON J *Pharmacol & Exper Ther* 16 195 (1920) — LAMSON and POCA 17 431 (1921) — LOEB J Über physiol Ionenwirkungen *Handb d Biochem* I Aufl II 104 (1910)

MAUTNER H u E PICK *Munch med Wschr* 1915 1141 — *Biochem Z* 177 12 (1927)

MAUTNER H *Arch exper Path u Pharmacol* 126 250 (1927) dort auch die früheren Arbeiten — MARGITA BRECHT A u PETÁRYE Z *exper Path u Pharmacol* 18 405 (1941) — MARX H *klin Wschr* 1926 92 — MAYR J K *Virchows Arch* '94 304 (1932) — MEYER H H *Zus fas in H H MEYER u R GOTTLIEB Experimentelle Pharmacol als Grundlage d Arzneibehandlung* 3 Aufl 1920 — MEYER L F u H RIET

SCHUL Berl klin Wschr 1908 2217 — MOLITOR u E P *PIER Arch exper Path u Pharmacol* 97 319 (1933) — MÜLLER L R *Dtsch med Wschr* 1910 I

OEZIE C *Dtsch med Wschr* 1921 277 — OVERTON E Studien über die Narkose Jena Fischer (1901)

PETTENKOFER M u C VOIT *Z Biol* 2 459 (1866)

RAUM J *Arch exper Path u Pharmacol* 29 353 (1892) — PEGIVIER *Arch exper Path u Pharmacol* 18 139 (1922) — RICHTER and CURT *Brain* 53 76 (1930) — ROHDE E u PH ELLINGER *Zbl Physiol* 2, 12 (1913)

SCHIFF *klin Wschr* 1926 1826 — *Erg inn Med* 30 419 (1929) — SCHIRMER *Arch exper Path u Pharmacol* 59 263 (1921) — STÖHR Ph *Z Zellforsch* 1<sup>o</sup> (1930) 16 (1932) — STRAUSS H *klin Wschr* 1921 1302

THADDEA S Die Nebenmerkmale Leipzig Thieme 1936 — TOWLIN E I *Amer J Physiol* 109 533 (1949) — TRAUBE J *Pflügers Arch* 10, 541 (1904) 13 419 (1908)

UNDERHILL F P *Amer J Physiol* 9, 348 364 (1930) — URAY *zit bei H MARX (Z)* S 4

VERNEY B *Z exper Path u Pharmacol* 20, 367 (1949) — VIERORDT H *Daten und Tabellen* 3 Aufl Jena Fischer 1906

WARBURG O *Erg Physiol* 14 314 (1914) — WINTERSTEIN H Die Narkose 2 Aufl Berlin Springer (1926) — WITTE u Mitarb *Amer J Physiol* 51 200 (1930) 53 151 (1920) 56 313 (1921) III 139 (1922) — WOLF A V *Amer J Physiol* 161 75 (1950)

ZUNTZ N *Lehrbuch d Physiol*

## 6 Die Vitamine

### a) Allgemeine Vorbemerkungen

Bis in die ersten Jahre des 20. Jahrhunderts wurde ganz allgemein angenommen daß die bisher besprochenen Nahrungstoffe zur Erhaltung und Fortpflanzung des Lebens völlig ausreichend seien. Es hing das damit zusammen daß früher stets mit Nahrungsmitteln und nicht mit Reinsubstanzen ernährungsphysiologische

Versuche angestellt wurden. Erst als FORSTER und später vor allem LUNIN (unter v. BUNGE) Untersuchungen mit chemisch reinen Nahrungsgemischen anstellten, ergab sich die merkwürdige Tatsache, daß die benutzten Tiere (Hunde und Tauben) nicht am Leben zu erhalten waren, die schon 1894 angestellten ratschafhaften Versuche gieneten aber bald in Vergessenheit. HOPKINS sprach dann 1906 zuerst den Gedanken aus, daß für den Bedürfnis des tierischen Organismus ein Gemenge der bekannten Nährstoffe nicht ausreichend sei. Die ersten beweisenden Experimente brachten dann in den nächsten Jahren die bekannten Fütterungsversuche mit lipoidfreier Nahrung von DRIFF bei Mäusen und von HOPKINS selbst.

Damit war die erste experimentelle Grundlage für die kleinen, wichtige Bedeutung noch unbekannter Nährstoffe geliefert, nachdem die Klinik schon früher Insuffizienzkrankheiten angenommen hatte. TALLAM (1852) und vor allem ELLMAN hatten die Berti Berti Krankheit auf einseitige Reinehrung und zwar den Verzehr von poliertem Reis zurückgeführt.

Für die unbekannten Nährstoffe prägte dann 1912 FORD (Z) der auf diesem Gebiet besonders wertvolle Arbeiten und Zusammenstellungen machte, den Namen Vitamine, der sich auch einbürgerte. HOPKINS und HOFMEISTER sprachen von accessorischen Nährstoffen, ARON von Extraktstoffen, A. BERG von Komplettinen [Lit. in den zusammenfassenden Darstellungen (7)].

Die Definition der besonders kleinen notwendigen Nährstoffe, die der Körper selbst nicht herstellen kann, stößt auf Schwierigkeiten, die mit immer tieferem Eindringen in diese außerordentlich komplizierte Materie sich nur vermehrt haben.

In oberflächlicher Fassung kann man die Vitamine als selbständige oder in ihren Vorstufen aus dem Pflanzreich stammende Substanzen bezeichnen, die in einer ausreichenden Nahrung enthalten sein müssen und deren Fehlen im Organismus Krankheitserscheinungen (Vitaminosen, Hypovitaminosen) herbeiführt.

Da eine scharfe Abgrenzung gegenüber Hormonen und zum Teil auch Fermenten sich heute nicht mehr durchführen läßt, erscheint mir die allgemein gehaltene und ziemlich allgemein akzeptierte Definition von H. von EULER, daß Vitamine und Hormone für den Lebenslauf unentbehrliche organische Katalysatoren und Wirkstoffe der Natur sind, am zweckmäßigsten. Es empfiehlt sich dabei den Zusatz, organisch zu machen, da sonst auch Eisen, Jod und andere Spurenelemente unter die Vitamine zu rechnen wären.

Die Vitamine sind weit in Pflanzen und Tierwelt verbreitet und wirken in kleinsten, calorisch nicht in Betracht kommenden Mengen.

Wahrcheinlich hat jede Organzelle die meisten Vitamine zum normalen Ablauf ihres Eiweiß-, Kohlenhydrat- und Fettumsatzes nötig, wenn auch einzelne Vitamine für bestimmte Organsysteme besondere Bedeutung und Sonderaufgaben haben. Über die Bedeutung der Vitamine für den Mineralstoffwechsel ist vorläufig noch fast nichts bekannt. Daß sie indirekt über andere Stoffwechselvorgänge auf ihn einwirken, dürfte wohl sicher sein.

Während in der 1. Auflage des Buches im Jahre 1930 nur 5 Vitamine bekannt waren, wobei das 1. Vitamin F damals noch umstritten war, ist ihre Zahl bis heute auf mindestens 21 (6 und heute noch fraglich) angewachsen, und es ist noch keineswegs sicher, daß damit alle erfaßt sind. Schon die Tatsache allein zeigt, welche ungeheuren Fortschritte die Wissenschaft auf diesem wichtigen Gebiete der Ernährung in den letzten 2½ Dezennien gemacht hat.

Die folgende Zusammenstellung der bis 1952 bekannten Vitamine ist der 7. Aufl. der ausgezeichneten Monographie von STEFF KLHBAU u. SCHPODER (7) entnommen.



Tabelle 22 Ergänzende Übersicht über die bisher bekannten Vitamine  
(nach STIFF, KUHNAU u. SCHRODER)

Die nachweislich für den Menschen bedeutungsvollen Vitamine sind mit \* bezeichnet

Buchstabenbezeichnung des Vitamins	Chemischer Tityl name des Vitamins	Bezeichnung des Vitamins nach der Funktion	Bemerkungen
<i>I Fettlösliche Vitamine</i>			
*1 Vitamin A	Axerophthol	Antixerophthalmisches Vitamin antunfektioses Vitamin Epithelschutz vitamin	Kommt in der Natur in mehreren Formen vor
*2 Vitamin D	Calciferol	Antirachitisches Vitamin	
*3 Vitamin E	Tokopherol	Antisterilitätsvitamin Fruchtbarkeitsvitamin	
*4 Vitamin K	Phyllochinon	Antihämorrhagisches Vitamin Koagulationsvitamin	
5 Vitamin F	Linolsäure u. a. hoch ungesättigte Fettsäure	Antiscrodynefaktor	
<i>II Wasserlösliche Vitamine</i>			
*6 Vitamin B <sub>1</sub>	Aneurin Thiamin	Antineuritische Vitamin Beriberischutzstoff	Bestandteil der Co carboxylase
*7 Vitamin B <sub>2</sub>	Lactoflavin Riboflavin	—	Bestandteil d. Flavin nucleotide
*8 —	Nicotinsäure Nicotinamid	Pellagrashutzstoff des Menschen P P Faktor	Bestandteil der Co dehydrasen I u. II
*9 Vitamin B <sub>3</sub>	Adermin Pyridoxin (Pyridoxal Pyridoxantin) Pantothensäure	Pellagrashutzstoff der Ratte Antiscrodyne faktor (z T)	
*10 —	—	antigrey hair factor Achro motrichiefaktor (z T)	Bestandteil des Co enzym A
*11 —	z B Cholin	Gruppe der lipotropen Methylendonatoren	Bestandteil der Co phosphatase kommt in mehr Formen vor
12 —	Inosit	Antialopecievitamin	—
13 Vitamin H	p Amino benzoesäure	—	—
14 Vitamin H	Biotin	Hautfaktor antisebor rhoisches Vitamin	Bestandteil des Biocytins
15 —	Folsäure komplex (fol acid)	Anti egg white injur Faktor	Nicht einheitl. Gruppe von Vitaminen die einander chemisch genetisch u funktionell sehr nahe stehen
*a) Vitamin M Vitamin B <sub>12</sub> LC Faktor SLR Faktor GPF I	Folsäure u. cS Pteroyl glutaminsäure	Antianamisches Vitamin (z T) Aleucopenie lutendes Vitamin	—
*b) Gärungsfaktor LC Faktor	Pteryltri glutaminsäure Pteropterin	—	—
*c) Vitamin B Konjugat Faktor R Faktor U	Pteroylhepta glutaminsäure Folsäurekonjugat aus Hefe Rhizopterin	—	—
*d) SFR Faktor e) Vitamin B <sub>12</sub> b) Vitamin B <sub>11</sub>	—	featherscree factor Hühnerwachstumsfaktor	vielleicht identisch mit c
*g)	Citronensäure formic acid	—	—

Tabelle (Fortsetzung)

Bestandteil	Chemischer Name	Wirkung	Bemerkung
16 Vitamin B <sub>12</sub>	Erythrobin	Antirrhinostoff animal protein factor (API)	Nicht einheitlich
17 Vitamin B <sub>12</sub>	—	—	Wachstumsfaktor für Ratte und Schwein
18 Vitamin B <sub>12</sub>	—	Zellulosefaktorsfaktor	Kann aus Folsäure und Xanthopterin gebildet werden
III Vitamin C	Ascorbinsäure	Craaftfaktor	Fordert Pattenwachst
II Vitamin P Gruppe	Citrin Rutin d Epicatechin	Anticlutches Vitamin Iermabilitatsvitamin	Nicht einheitlich biologische Funktion noch unklar

## III Exogene Wirkstoffe deren biologischer Charakter nicht gesichert ist

1 Vitamin B <sub>2</sub>	—	Thermolabiler Wachstumsfaktor der Taube	Existenz zweifelhaft
2 Vitamin B <sub>2</sub>	—	Thermolabiler Wachstumsfaktor der Ratte	—
3 Faktor S	Streptogenin	Unklar definierter Wachstumsfaktor für Vogel und —	—
4	Ergostanylacetat	Antihäufigkeitsfaktor für Meerschweinchen	—
Vitamin T	—	—	Gemisch verschiedener Wachstumsstoffe
6	Chondroitin	Antihäufigkeitsfaktor Reizfaktor	—

In Amerika wird häufig das Vitamin B<sub>12</sub> als Vitamin B schlechthin das Vitamin B<sub>12</sub> als Vitamin B bezeichnet Vitamin P nennen EVANS (1938) und ONCKEN (1935) ein Gemisch lebenswichtiger im Körper nicht synthetisierter hochmolekularer Fettsäuren (vgl. S. 46) deren Fehlen in der Kost bei Patten Hautnekrosen Stomatitis und Uramie herbeiführt

Die Bezeichnung der einzelnen Vitamine mit Buchstaben und Zahlen hat zum Teil ihren historischen Grund Vitamin A wurde zuerst (1913) entdeckt B endgültig gesichert 1919 C 1927/28 D 1930–33 E 1936–1936 Die weiteren Bezeichnungen wurden teils in Fortführung des Alphabetes teils willkürlich oder nach dem Anfangsbuchstaben ihrer wichtigsten Funktion gewählt

Die Nummerierung der 11 Stoffe des B-Komplexes geschah im wesentlichen in der Reihenfolge in der sie entdeckt und beschrieben wurden

Nach ihrer Löslichkeit werden die Vitamine in 2 große Gruppen fettlösliche und wasserlösliche eingeteilt Es ist das aber nur ein sehr äußerliches Einteilungsprinzip Am zweckmäßigsten wäre eine Gruppierung nach ihren Sonderaufgaben Da diese aber für jeden einzelnen Stoff meist sehr vielfältig und zum Teil noch ungeklärt sind ist wenigstens vorläufig eine solche Einteilung nicht möglich Chemisch sind es auch so außerordentlich verschiedene Stoffe daß eine Klassifizierung in dieser Richtung erst recht nicht in Betracht kommt Eine weitere Einteilung hinsichtlich der Art der physiologischen Wirkung unterscheidet prothetisch wirksame an Eiweiß gekoppelte Vitamine von fermentartigem Charakter (B-Gruppe Vitamin K<sup>(1)</sup>) und induktiv wirksame (die übrigen insbesondere A C D E) vgl. die tabellarische Zusammenstellung bei J. K. H. V. (Z)

Die Beziehungen der Vitamine zu den Hormonen und Fermenten nicht nur in ihrer gegenseitigen Wirkungsabhängigkeit sondern auch in chemischer Beziehung sind außerordentlich eng So ist z. B. das Vitamin B<sub>2</sub> Lactoflavin ein

Bestandteil von mindestens 5 Fermenten Auf diese Dinge soll bei Besprechung der einzelnen Vitamine gesondert und später im Zusammenhang eingegangen werden

Ebenso muß hinsichtlich des zum Teil noch ungeklärten Vitaminbedarfs beim Menschen auf die entsprechenden Abschnitte verwiesen werden Ganz allgemein sei hier nur gesagt daß es sich vielfach nur um Anhaltspunkte der Größenordnung im günstigsten Falle um Durchschnittszahlen handelt wobei zu bedenken ist daß der Vitaminbedarf nicht nur der verschiedenen Menschen im Vergleich zueinander sondern auch des Einzelmenschen zu verschiedenen Zeiten und unter verschiedenen Umständen außerordentlich schwankt Das gilt vor allem für Alter Wachstum Geschlecht Arbeit Gravidität Lactation und Krankheitszeiten Nur beim Vitamin C sind die Verhältnisse einigermaßen bekannt Hinsichtlich des Vitamin Gehaltes der wichtigsten Nahrungsmittel sei auf die Analysentabellen von STOFF KUHNAVU u SCHPODER (Z) ferner von LANG PANKE (Z) sowie vor allem die das bisherige Analysenmaterial ziemlich vollständig enthaltende Zusammenstellung von DROESE und BRAMSEL verwiesen

Folgende Tabellen Nr 23 u 24 der Darstellung von LANG PANKE (Z) entnommen bringen Angaben über den Gehalt der wichtigsten Nahrungsmittel an den hauptsächlichsten Vitaminen

Alle Vitaminforschungen leiden an 2 großen Unsicherheitsfaktoren Sie betreffen einmal die Schädigungen bzw die Einbuße durch Lagerung und Zubereitung der vitaminenthaltenden Lebensmittel von der negativen Seite ferner die Synthese einzelner Vitamine durch die Darmbakterien n ich der positiven Seite

Lagerung Konservierung und Zubereitung der Nahrungsmittel bringen zum Teil große Verluste an Vitaminen mit sich Manche Vitamine wie Lactofavin und Vitamin K dürfen nicht dem Lichte für längere Zeit ausgesetzt werden andere

Tabelle 23 Gehalt von Nahrungsmitteln  
Alle Zahlen beziehen sich auf Milligramme

Nahrungsmittel	Ascorbin	Lactofavin	Niacin
Fleisch	0.1 — 0.23	0.2 — 0.38	4 — 5
Leber	0.38 — 0.7	1.6 — 3.7	10 — 20
Milch (Frau)	0.003 — 0.02	0.03 — 0.18	0.2 — 0.5
Milch (Kuh)	0.02 — 0.04	0.10 — 0.25	0.1 — 0.5
Ei	0.08 — 0.14	0.03 — 0.30	0.8
Weizen (Vollkorn)	0.5 — 1.0	0.18 — 0.3	3 — 8
Weizenkleie	0.5 — 1.0	0.6	20 — 40
Roggen (Vollkorn)	0.24 — 0.42	0.15 — 0.20	1.3 — 2
Mais (Vollkorn)	0.30 — 0.40	0.03 — 0.20	10 — 30
Hefe (Brauereihefe)	3.0 — 15.0	3.0 — 8.0	100 — 300
Erbsen (grün)	0.4 — 0.8	0.16 — 0.23	0.7 — 1
Bohnen (grün)	0.07 — 0.25	0.00 — 0.3	0.2 — 0.6
Sojabohnen	0.3 — 1.4	0.30 — 0.75	4 — 0
Spinat	0.06 — 0.22	0.16 — 0.36	0.4 — 1.7
Salat (Kopfkraut)	0.03 — 0.1	0.03 — 0.15	0.2 — 0.3
Karotten	0.06 — 0.07	0.03 — 0.10	0.4 — 1.5
Kartoffel	0.09 — 0.18	0.03 — 0.04	1.2 — 1.3
Tomate	0.06 — 0.1	0.04 — 0.05	0.3 — 0.6
Kohlarten	0.10 — 0.20	0.03 — 0.1	0.1 — 0.4
Apfel	0.001 — 0.04	0.004 — 0.05	0.09 — 0.5
Birnen	0.03 — 0.04	0.03 — 0.12	0.3 — 0.9
Zweithen	0.01 — 0.03	0.03 — 0.1	
Johannibeere rot	0.06 — 0.1	0.01 — 0.02	
Johannibeere schwarz	0.03 — 0.08	0.01 — 0.02	
Citronen			
Banane	0.05 — 0.16	0.05 — 0.075	0.3 — 0.6

wie Aneurin und Pantotheinsäure vertragen keine Wärme Eine III Gruppe wie die fettlöslichen Vitamine und Ascorbin auto oxydieren sich leicht an der Luft Besonders gilt das für die letztere die beim Kochen vor allem in Kupferkesseln und bei längerem Wärmehalten völlig zerstört werden kann

Die wasserlöslichen Vitamine gehen zum Teil in das Kochwasser das dann meist damit fortgeschüttet wird Die Verluste betragen nach dem Report on nutrition and the production and distribution of food Ottawa (1946) z.B. bei LANG PAXKE (Z S 204) im Durchschnitt

für Aneurin	30%
für Lactoflavin	1%
für Nicotin saure	20%
für Ascorbin saure	35%

Diese Durchschnittszahlen erhöhen sich manchmal sehr erheblich

Die 2 Fehlerquelle bei Vitaminuntersuchungen beruht in der unkontrollierten Synthese von Vitaminen durch Darmbakterien Schon aus älteren Patten versuchen von II STEENBOCK u Mitarb sowie FRIDERICIA geht hervor daß Patten die mit viel Kartoffelstärke ernährt wurden von der Zufuhr an B Vitaminen unabhängig wurden Das gleiche gilt auch für die Wiederkäuer welche die Synthese vorwiegend im Pansen vollziehen Dabei sind sogar trotz Vitamin B Mangel in der Nahrung die Milch einen völlig normalen Gehalt an Vitaminen der B Gruppe aufweisend

Aber auch für den Menschen kommen solche Synthesen im Dickdarm in Betracht Bekannt ist das für Aneurin Lactoflavin Nicotinsäure Pyridoxin und Inosit

Besonders umfangreich unter Umständen bis zur Deckung des Normalbedarfs ist die Synthese bei Biotin Pteroglycolaminsäure Vitamin K und Vitamin B<sub>12</sub> (siehe Tabelle bei LANG PAXKE [b] S 210)

an wasserlöslichen Vitaminen (nach LANG PAXKE)

Vitamin in 100 g frischem Nahrungsmittel

Pyridazin	Pantotheinsäure	Biotin	Inosit	Cholin	Pteroglycolamin	Ascorbinsäure
04—08	08—20	0.00 <sup>a</sup>		100	0.01—0.03	■
06—07	4—6	0.15—0.2	100	600	0.04—0.1	15—30
010	0	0.000 <sup>a</sup>			0.04 <sup>a</sup>	4—1
01—03	0.03—0.37	0.001—0.00	7	1 <sup>a</sup>	0.00 <sup>a</sup>	0.00—0.5
00	08—48	0.1		300		0
04—06	05—10			30	0.00—0.13	0—10
1	0—3					
	1—					Spur
07—10	03—08					Spur
30—100	10—20	20—■	60—100	0.0—1.0	0.0—1.2	40
008—0.19	0.38—1.0	0.003 <sup>a</sup>		0.60	0.2—0.06	10—30
					0.0—0.08	5—15
03—0.64	12	0.004—0.061			0.06—0.30	20—45
05	0.1 <sup>a</sup>	0.001			0.07—0.09	30—80
■—0.03					0.04—0.09	3—15
01—0.02	0.00—0.2	0.002—0.007			0.04—0.09	2—10
0—0.06	0.2—0	0.0006		100	0.1—0.10	6—3
0—0.03	0.1—0.4	0.004			0.1—0.14	10—4
01—0.03	0.1—1.4	0.008—0.0			0.14—0.00	10—0
0.00—0.0 <sup>a</sup>	0.0—0.06	0.001	1—4			1—07
01—0	0.03—0.3					3—6
	0.03—0.3					3—10
						20—60
						100—100
						10—60
03—0.0	0.18	0.004—0.01				9—12

Die Synthese wird durch hohen Gehalt der Nahrung an Kh und besonders Cellulose erheblich begünstigt. So schied eine Versuchsperson von NAJJAR HOLT im Kote 250 mg Aneurin am Tage aus.

Medikamente wie oralgegebene Sulfonamide, Penicillin, Aureomycin, Chloromycetin und andere Antibiotica, welche die Darmbakterien schädigen, beeinträchtigen auch die Vitaminsynthese, was bei entsprechender Medikation in Betracht gezogen werden muß, um Mangelzustände zu verhindern.

Tabelle 24. Gehalt an Nahrungsmitteln an fettlöslichen Vitaminen  
beogen auf je 100 g Frischsubstanz (nach LANG RANKF)

Nahrungsmittel	Vitamin A IE	Carotin mg	Vitamin E mg	Vitamin K mg
Fleisch	50—60	0	0,3—0,9	0,1—0,9
Leber	6000—140000		0,7—1,6	0,1—0,4
Milch (Frau)	200—300	0,02—0,03	0,5—1,8	0,004
Milch (Kuh)	200—300	0,02—0,04	0,03—0,1	0,0—0,03
Ei	1000—4000	—1,5	0,5—1,5	0,1—0,2
Butter		0,3—0,8	2—3	
Weizen (Vollkorn)	0	0,2—0,3	6,5—7,5	0—0,09
Weizen (Weiß)	0	0,4	1,5	0,01
Roggen (Vollkorn)	0		2,2—4,0	
Mais (Vollkorn)	0	0,1—0,4	1,3—10	0—0,04
Erbsen (grün)	0	0,14—0,17	4—6	0,28
Bohnen (grün)	0	0,14—0,22		
Sojabohnen	0	0,5—1	10—15	0,9—0,3
Spinat	0	2,5—8	0,2—6	0,04—3
Salat (Kopfsalat)	0	1—6	0,45—2,5	
Kartoffeln	0	2—10	1,5—3	0,08
Kartoffel	0	0,03—0,06		0,08
Tomate	0	0,3—2,3		0,4—0,8
Kohlarten	0	0—8	2—3	0,08—3
Äpfel	0	0,05		
Birnen	0	0,08		
Zwetschgen	0	0,1—0,2		
Banane	0	0,2—0,3		

Im Rahmen dieser physiologischen Einleitung kann im folgenden hauptsächlich nur auf solche Vitamine eingegangen werden, die sicher oder mit Wahrscheinlichkeit für den Menschen von Bedeutung sind.

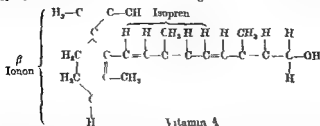
Es drängt sich zwar die Überzeugung auf, daß in dieser Richtung zwischen einander nahestehenden Tierklassen (Säugetieren und Vögeln usw.) kein prinzipieller Unterschied zu erwarten ist, aber der Mensch unterscheidet sich schon durch seine Größe so von den meisten Versuchstieren, daß avitaminotische Erscheinungen nur bei sehr langen und schwierigen Versuchsperioden entstehen und daß daher viele Fragen auch in dieser Richtung noch der Beantwortung harren.

### b) Vitamin A (Xerophthalmie)

Schon seit vielen Jahrzehnten treten in vielen Ländern immer wieder epidemieartig schwere Augenveränderungen besonders an der Hornhaut auf, zumal bei Landlidern, die ganz vorwiegend von Gemüse und Obst sich ernährten. Die allerersten Beobachtungen über Nachtblindheit wurden bereits vor 3500 Jahren in Ägypten gemacht und sind im Papyrus E verzeichnet (vgl. A. LOHMANN).

Schon lange hatte man festgestellt, daß Leber von Tieren und Fischen die Krankheit günstig beeinflusst. 1913 fanden McCOLLUM, DAVIS u. a. als Ursache einen fettlöslichen Faktor A, der aber noch das Vitamin D mit enthielt. Erst vor etwa 30 Jahren gelang es KARPEN, v. EULER, KUHN (Z) u. a. das reine Vitamin A chemisch rein darzustellen, zu analysieren und schließlich zu synthetisieren.

Es ist ein fettlöslicher Alkohol aus der Gruppe der Polyene bestehend aus einem  $\beta$  Iononring und einer langen Seitenkette mit 4 Doppelbindungen und der Bruttoformel  $C_{20}H_{30}OH$ . Die Strukturformel ist folgende:



Vorstufen (sogenannte Provitamine) sind die sogenannten Carotine im Pflanzenreich weitverbreitete gelbrote Farbstoffe von denen 3 nicht oxydierte Isomere  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  Carotin mit der Bruttoformel  $C_{40}H_{56}O$  und ein oxydiertes Kryptoxanthin ( $C_{40}H_{54}O$ ) in Betracht kommen. Während aus dem  $\beta$  Carotin 2 Moleküle Vitamin A entstehen kann aus den 3 anderen Formen nur eins abgespalten werden. Im Tierkörper kommt Vitamin A vorwiegend in veresterter Form vor. Diese Bildung geht in der Leber durch Wasseraufnahme mit Hilfe der Carotinasase vor sich. Dazu ist die Gegenwart von Thyroxin vielleicht auch von Vitamin E (GUGGENHEIMER) notwendig. Diese Annahme von der entscheidenden Bedeutung der Leber ist neuerdings (1947) durch die Untersuchungen von MATTSON u. MITCHELL, welche die oxydative Aufspaltung der Provitamine zu Vitamin A bei der Patte in die Dünndarmschleimhaut wirlegen etwas ins Wanken geraten. Nach dieser Auffassung wurden sich 2 Moleküle Vitaminalkohol bilden.

Entscheidend für die Wirkung ist der Iononring. Vitamin A schmilzt bei 63–64°, das Provitamin  $\beta$  Carotin bei 180–184°.

Neben dem Vitamin A oder  $A_1$ , das in Salzwasserfischen enthalten ist, gibt es noch ein Vitamin  $A_2$  in Süßwasserfischen mit einer Doppelbindung 2 C und 2 H Atomen mehr. Die biologische Wirksamkeit ist die gleiche.

Charakteristisch für die Carotine ist die Blaufärbung mit Antimontrichlorid und ein Absorptionsband im Ultraviolett. Eigenschaften, die sich auch für die quantitative Bestimmung eignen.

Carotin kann nur in Gegenwart kleiner Mengen von Neutralfetten aufgenommen werden.

Gegenwart von Galle begünstigt die Absorption, die in 3–5 Std. nach der Aufnahme ihr Maximum erreicht. Mineralöle scheinen sie zu verschlechtern. Nach neueren Untersuchungen [Lat. bei S. KLINKE (Z. S. 404)] findet die Umwandlung der Carotinoide in Vitamin A im Darm statt. Die Speicherung von Vitamin A neben unverändertem Carotin erfolgt bis zu 90% im reticuloendothelialen System hauptsächlich der Leber. In kleinen Mengen ist es auch stets in Blut, Lungen, Nieren und Sexualdrüsen nachweisbar, besonders reichlich bei Nephrosen und Diabetes herabgesetzt bei schweren chronischen Leber- und Pankreas-erkrankungen sowie schweren Magendarmstörungen. Während der Stuhl stets kleine Mengen Carotin oder Vitamin A enthält, treten die Vitamine im Harn nur bei überreicher Zufuhr auf, ferner im Fieber bei Nierenerkrankungen, Leberleiden und Diabetes. Das Blut enthält im Mittel 0,41 mg % Carotin.

Vitamin A steigert infolge eines stark ungesättigten Charakters und der dadurch bedingten Labilität die Oxydationen in den Zellen, wobei seine Wirkung anscheinend an das Vorhandensein von Eisen geknüpft ist, das überall im Hämoglobin zur Verfügung steht. Es scheinen auch Beziehungen zum Eiweiß, Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel zu bestehen, doch sind diese noch nicht genügend

geklärt. Näheres darüber bei STEFF KUNHAU u SCHRODER (Z S 41). Ein Antagonist ist das Thyroxin, das in großen Mengen die Speicherung von Vitamin A in der Leber verhindert, während umgekehrt das Vitamin A die toxische Wirkung des Hormons der Schilddrüse herabsetzt, was zur Verwendung in der Therapie des M. Basedows geführt hat. Kleine Mengen sind jedoch anscheinend wie schon erwähnt zur Wirksamkeit der Carotinine notwendig.

Es bestehen auch Beziehungen zum Scharpurpur, bei dessen Übergang durch Belichtung in Sehgelb das Retinin, das Vitamin A Aldehyd entsteht (K. LOHMANN). Hinsichtlich der sehr komplizierten Vorgänge im einzelnen sei auf die Darstellung von J. KUNHAU (Z) verwiesen. Vielleicht stehen bei A. Hypo- und Avitaminosen damit die Dunkeladaptationsstörungen, die gewöhnlich auf eine abnorm geringe Empfindlichkeit der Netzhautperipherie zurückgeführt werden, in Zusammenhang.

Mangel an Vitamin A führt im Tierexperiment [vgl. vor allem die Zusammenfassungen von PILLAT SHERMAN u SMITH (Z) sowie BROWNING (Z)] ferner STEFF u Mitarb (Z)] zur Verhornung und teilweisen Desquamation der obersten Epithelschichten von Hornhaut und Tranendrüsen, so daß es zur Austrocknung (Xerophthalmie) und Erweichung kommt (Keratomalacie). Ähnliche Prozesse spielen sich an ähnlichen Schleimhäuten sowie im Pankreas, Prostata und Samenbläschen ab. Die Epithelien proliferieren und keratinisieren (WOLBACH und WITK) und es kommt unter Umständen zu Geschwulstbildungen, z. B. im Magen. Die Folgen der starken Vitalitätsherabsetzungen der betroffenen Gewebe ist eine erhöhte Neigung zu Infektionen, besonders von Lungenerkrankungen, doch dürfte daran auch eine allgemeine Resistenzherabsetzung des gesamten Organismus beteiligt sein. Immunobiologische Untersuchungen in die er Richtung scheinen allerdings noch nicht vorzuliegen. Für eine Allgemeinschädigung sprechen auch mangelhafte Blutbildung und Wachstumsstillstand. Von weiteren Ausfallserscheinungen seien Neigung zu Steinbildung, Impotenz und nervöse Störungen (Ganglienzellendegeneration im N. cochlearis und in der Medulla oblongata) erwähnt. Ähnliche Ausfallserscheinungen zeigen auch Experimente beim Menschen (K. H. WAGNER sowie HUME und KREBS), doch soll auf diese erst bei Besprechung der Avitaminosen eingegangen werden.

Experimentell läßt sich auch eine A. Hypervitaminose erzeugen. So kommt es bei Mäusen nach 0,2 cm<sup>3</sup> Vogan zu einer Verfettung der KUPFFERSchen Sternzellen der Leber, eventuell auch der Pulpazellen der Milz und der Capillarendothelien der Glomeruli (MOLL DORNIG u Mitarb.).

Beim Menschen führt abnorm große Zufuhr von grünem Gemüse, besonders Karotten zu einer Hypercarotämie, Auftreten von Carotinen im Harn und einer eigenartigen Gelbfärbung der Haut (Xanthosis). Auch die Xanthosis diabetica ist wahrscheinlich alimentären Ursprungs (BUPGER u REINHART). Zu sonstigen Krankheitserscheinungen kommt es selbst bei forcierter Überernährung mit Gemüse (15–20 g täglich) nicht.

Die Dosierung des Vitamins A geschieht in Einheiten. Entsprechend dem Vorschlag des 2. internationalen Vitaminkongresses in London 1934 entspricht eine neue internationale Einheit 0,30 γ Vitamin A, entsprechend 0,344 γ Vitamin A Acetat oder 0,11 γ reinem Carotin aus Koloisol.

Das vitaminreichste Nahrungsmittel ist der Lebertran mit 120 mg % (DILLER). Dann folgen in weitem Abstand Leber (SOMMER) mit 40 mg %, Butter und Salat mit 20 mg %, Karotten mit 9,2%. Besonders arm ist die Milch mit 0,8 mg % Fett und fettfreies Fleisch. Ganz fehlt das Carotin in Kartoffeln, Wirsing und Weißkohl, Spinat und Petersilie.

Der Bedarf des Menschen ist von der Hygienekommission des Völkerbundes auf täglich 4000 IE veranschlagt. Für den Minimalbedarf schwanken die Zahlen

zwischen 1000 und 2775 IE Als Optimum werden vom amerikanischen National Research Council (1948) 5000—6000 IE für die Lactation sogar 8000 angegeben

Als Carotin gerechnet sind damit den normalen erwachsenen Menschen 6 mg die in der üblichen allgemeinen Verpflegung nur knapp enthalten sind und in den Kranks- und Nahrungsmitteln ohne Avitaminose meist unter 1 mg enthalten wurden. Hochkranke Säuglinge mindestens 1 mg täglich (L. STEFF, K. H. VON SCHLÖDER (Z)).

Hinsichtlich der Vitamin A-Hypervitaminose beim Menschen und geographischer Inzidenz zu ihrer Bekämpfung der Hypervitaminose sind folgende

### c) Vitamin B

Ihre Gesichtszeichen treten auf. In der japanischen Marine häufig vorkommend, ist die Verhinderung konnte, daß der Vitamin B mit Fleisch, Gemüse, Obst und Brot

Umfassende Untersuchungen in den Jahren 1939—41 ergaben, daß die Ursache der Beriberi Krankheit ist. Folgende Tabelle zeigt die Abhängigkeit der Erkrankung von der Ernährung.

Tabelle 1. Abhängigkeit der Erkrankung von der Ernährung

Nahrungsmittel	Zahl der Erkrankten	Zahl der Verstorbenen	Prozent der Erkrankten	
			Erkrankte	Verstorbene
Weißer Reis	1	401	100	30
Reis mit Silberhäutchen	263	8	100	418
Unpolierter Reis	263	9	100	110

Mit diesen Untersuchungen auf die Beriberi-Krankheit in Japan, die in der japanischen Marine häufig vorkommt, ist die Verhinderung konnte, daß der Vitamin B mit Fleisch, Gemüse, Obst und Brot

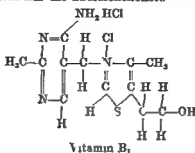
Die nächste Schritt den Eijkman machte, war die experimentelle Erzeugung von Beriberi bei Hühnern. Getreide, das durch Verfeuerung von poliertem Reis

### c) Vitamin B<sub>1</sub> (Antineurisches Vitamin — Anzeichen — Thiamin)

JANSEN und DONATH (zit. bei STEFF, Vitamin (Z)) haben die Vitamin B<sub>1</sub> wohl zuerst kristallisiert, aber nicht analysieren können. Die Bruttoformel stimmt von WINDAUS, der auch zuerst den S-Gehalt erkannte, Konstitution Aufklärung und Synthese gelang. GRAY und WILLIAMS unabhängig voneinander. Die Bruttoformel des Chlorhydrats des Vitamins B<sub>1</sub> des Handels ist C<sub>12</sub>H<sub>17</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SCl



Die leicht löslichen weißen Kristalle bestehen aus einem Pyrimidinanteil und einer S haltigen Thiacolgruppe. Erstere kommt im Körper selten vor letztere nur in diesem einen Vitamin. Die Strukturformeln werden etwas verschieden angegeben. Die folgende scheint mir die übersichtlichste



Andere Schreibweisen finden sich bei LANG-RANKE (Z) S 27 sowie STEFF u Mitarb (Z)

Die quantitative Bestimmung geschieht entweder biologisch durch den Phycomycestest (Wachstumsförderung des Schimmelpilzes *Phycomyces Blakeslee* durch Aneurin) oder den curativen Tauben bzw Rattentest oder am zweckmäßigsten chemisch durch die Thiochrommethode von JANSEN (blaue Fluorescenz nach Zusatz von Kaliumferricyanid in alkalischer Lösung)

Vitamin B<sub>1</sub> ist standardisiert nach Einheiten eine internationale Einheit (iE) entspricht einer Taubentagesgeschützdosis (= 10 mg Fullererdead-orbat = 3 γ B<sub>1</sub> Hydrochlorid)

Aneurin kommt weitverbreitet im Pflanzen und Tierkörper vor. Den höchsten Gehalt mit 4–5 mg % hat trockne Bierhefe, dann folgt Reiskleie mit 2 mg %. Das Vollkornbrot enthält etwa 2–300 γ mit zunehmender Ausmahlung bis zum Weißbrot mit dem Gehalt auf 50–100 γ ab. Für die meisten Gemüse liegen die Werte zwischen 100–200 γ.

Unter den animalischen Nahrungsmitteln steht das Schweinefleisch mit 1,5 mg % weitaus an 1. Stelle. 75 g decken schon den Tagesbedarf an Vitamin B<sub>1</sub>, dann folgt Fischrogen mit 1000 γ. Leber und andere innere Organe enthalten nur 200–400 γ. fettarmes Fleisch außer Schweinefleisch sogar nur etwa 120 γ.

Beim Kochen gehen bei Pflanzen bis zu 50% bei tierischen Organen 12–20% ins Kochwasser über. Was kochentechnisch zu beachten ist: Konservierung B<sub>1</sub> reicher Nahrungsmittel führt zu Verlusten von 10–25%.

Das sehr gut wasserlösliche Aneurin wird gut resorbiert und findet sich außer bei Durchfällen nicht oder höchstens in ganz kleinen Mengen im Stuhl. Wahrscheinlich wird B<sub>1</sub> schon in der Schleimhaut zu Co-Carboxylase phosphoryliert und dann in Muskeln, Leber, Herz, Nieren und Gehirn eingelagert. Die anderen Organe und Blut enthalten nur Spuren. Im Blute finden sich nur 7 γ, davon 90% als Co-carboxylase im Nervensystem 100–200 γ [A. von MUPALT (Z)]. Die Gesamtmenge im Körper wird bei normaler Ernährung auf 25 mg geschätzt, davon 50% in der Muskulatur, 30% in der Leber. Die Harnausscheidung beträgt 50–500 γ pro Tag. Werte unter 50 γ sprechen für Aneurinmangel. Nennenswerte Speichernungen finden nicht statt.

Zur Fixierung in den Zellen ist eine normale Menge von Nebennierenrindenhormon erforderlich. Physiologisch spielt B<sub>1</sub> eine Hauptrolle beim Abbau der Kohlenhydrate. Aneurinfrei ernährte Tauben reichern sich enorm mit Glykogen in der Leber an und zwar nicht nur bei Kohlenhydrat sondern auch bei Casein und Fettzufuhr (ABDERHALDEN u WERTHEIMER). Gleichzeitig steigt die Milchsäure im Blut und Herz und die Brenztraubensäure im Gehirn an. Gehirnbrei von

Beri Beri Tauben nimmt bei C e a t von Glucose und Milchsäure weniger Sauerstoff auf als normales Gefäß. Offenbar ist eine Hemmung im Kohlenhydratabbau gekommen, die ihn auf ihr sofort wieder besetzt wird.

Das hat seinen Grund darin, daß die Carboxylgruppen besonders leicht ges. Ferment im Kohlenhydratstoffwechsel. Pyrophosphorsäureesterbindung des Aneurins mit einem besonderen Faktor. Zum Entstehen dieser Verbindung gegen Art von Adenylsäure als Katalysator notwendig, zu sehen. H. Loe in Vitaminmangel-Ferment über dieses hat die Aufgabe, die Carboxylgruppen und so den Vitaminabbau der Glucose zu ermöglichen. Über die Vorgänge im Einzelnen gehen A. A. auseinander (vgl. Spiess und Burr (Z)). Auch der Citronen.

Aneurin greift am Stoffwechsel zu dessen Normalzustand. tritt die Auffälligkeit der Aneurinmangel (100—200) bei. Endlich ist die dem Herzen. In Ne. an und bedingt wahrscheinlich die Peripherie. Am Herzen bleibt anscheinend der Milchsäurestoff (Ihr An). ruft wahrscheinlich mind. te vasculären Störungen vor. d.

Auch für den I. e. B. Nucleotid. Bedeutung. Es gilt dies für die C. h. spaltung von Adenin aus Nucleotid. l. l. umwandlung von Kohlenhydrate in Fett. c. w. l. s. c. h. n. l. c. h. e. n. e. i. n. e. P. e. s. y. n. t. h. e. s. e. d. e. r. Brenztraubensäure zu Citronen. u. l. e. r. e. Fett säuren stattfindet. Vielle. i. t. sp. e. l. t. bei der durch B. verstärkte F. t. t. d. u. n. und Ablagerung einer verbe. erte Fettresorption und eine Akt. r. u. n. d. l. u. s. u. l. s. eine Rolle. K. o. n. s. t. a. n. t. f. a. n. d. e. n. g. e. Bez. e. h. u. n. g. e. n. i. c. h. e. n. A. n. e. u. r. i. n. b. e. d. a. f. u. n. k. t. i. o. n. e. n. S. u. m. s. a. t. z. E. s. s. e. h. e. n. t. d. a. ß. A. n. e. u. r. i. n. z. u. m. E. i. w. e. S. a. t. z. n. o. t. (n. d. i. e. s. t. i. a. k. r. e. a. l. p. a. s. e. u. n. d. e. s. t. e. r. a. s. e. C. h. o. l. e. s. t. e. r. a. c. e. H. i. t. d. a. s. e. A. r. g. n. a. s. e. H. i. s. t. a. m. i. n. d. A. d. r. i. n. a. b. b. a. u. w. e. r. d. e. n. d. u. r. c. h. A. n. e. u. r. i. n. M. a. n. g. e. l. g. e. h. e. m. m. t. d. e. A. c. e. t. y. l. c. o. l. i. d. u. n. u. n. d. W. i. r. k. u. n. g. v. i. e. l. l. e. i. t. u. n. t. e. r. C. o. f. e. r. m. e. n. t. b. i. l. d. u. n. g. v. e. r. s. t. a. r. k. t.

Antagonist ist in vielen Bez. el. u. d. Cholin ferner in ges. s. c. m. S. n. o. A. und D. V. t. a. m. i. n. s. o. w. e. d. e. N. c. o. t. i. n. r. e.

Da die B. Avitaminosen oft mit anderen m. d. e. t. e. n. z. T. e. x. t. u. r. e. n. a. l. e. n. Ö. l. e. m. e. n. einhergehen, muß auch eine starke E. m. k. u. n. g. d. e. s. A. n. e. u. r. i. n. a. u. f. l. e. n. W. a. s. e. r. h. a. u. s. h. a. l. t. v. e. l. l. e. i. t. a. u. c. h. d. e. n. M. e. r. a. l. s. t. o. f. f. e. c. h. e. l. a. n. g. e. n. o. m. e. n. e. r. d. e. n. w. e. n. i. g. a. u. c. h. d. e. V. o. r. g. a. n. e. m. e. n. z. l. e. n. n. o. c. h. u. n. b. k. a. n. t. s. i. n. d. S. i. c. h. e. r. s. t. d. a. ß. K. o. e. l. s. i. z. u. n. d. d. e. H. a. m. s. t. o. f. f. u. r. e. s. d. u. r. c. h. B. i. g. e. t. e. g. e. r. t. e. r. d. e. n. E. n. e. S. o. n. d. e. r. f. u. n. k. t. i. o. n. i. s. t. d. e. A. n. g. e. g. u. n. g. d. e. S. a. l. z. s. ä. u. r. e. r. o. d. k. t. o. n. m. M. a. g. n.

Die Bez. e. h. u. n. g. e. n. z. u. r. N. e. b. e. n. w. i. r. k. u. n. g. e. n. i. n. d. e. l. e. b. e. B. M. a. n. g. e. l. h. y. p. e. r. t. r. o. p. h. e. r. t. w. u. r. d. e. n. s. h. o. n. e. r. w. a. h. n. t. S. e. t. j. a. b. e. r. a. l. n. i. l. l. o. p. l. o. x. y. l. i. e. r. u. n. g. s. v. o. r. g. a. n. g. e. n. m. a. ß. g. e. b. e. n. d. b. e. t. e. i. l. g. t. B. e. m. p. a. n. l. r. e. a. s. i. o. n. H. u. n. d. e. v. e. r. l. o. r. t. d. a. s. I. n. s. u. l. i. n. s. e. n. e. W. i. r. k. s. a. m. k. e. i. t. e. n. n. A. n. e. u. r. i. n. f. e. h. l. t. B. e. m. e. r. k. e. n. w. e. r. t. u. n. d. a. u. c. h. p. r. a. k. t. i. s. c. h. w. i. c. h. t. g. i. s. t. d. i. e. B. e. z. e. l. i. n. g. e. n. d. e. s. A. n. e. u. r. i. n. s. z. u. d. e. n. H. o. r. m. o. n. e. n. d. e. r. w. e. b. l. i. c. h. e. n. K. o. r. d. n. u. n. g. e. n. D. e. s. e. v. e. r. d. e. n. i. n. d. e. r. L. e. b. e. r. d. u. r. c. h. A. n. e. u. r. i. n. a. b. e. r. a. u. c. h. d. u. r. c. h. L. a. c. t. o. f. l. a. u. n. d. F. o. l. a. c. t. a. u. r. e. a. k. t. i. v. e. r. t. d. i. e. i. h. r. Ü. b. e. r. s. h. u. ß. b. e. i. t. g. i. t. F. ü. r. d. i. e. a. n. d. r. o. g. e. n. e. n. S. t. o. f. f. e. g. i. l. t. d. a. s. n. e. i. t. (L. a. t. b. e. S. T. E. P. P. u. M. a. r. b. (J.) S. 151).

Die *Insulinsensibilisierung* durch Mangel an B<sub>1</sub> wurden zuerst von C. E. J. M. A. V. n. s. e. i. n. k. l. a. s. s. i. c. h. e. n. H. u. h. n. e. r. v. e. r. s. u. c. h. n. s. t. u. d. i. e. r. t. H. u. h. n. e. r. d. i. e. i. n. t. g. e. k. o. c. h. t. e. m. P. e. s.

aus der Krankenhausküche gefuttern wurden bekamen Motilitätsstörungen die von unten nach oben fortschritten und schließlich auch die Atemmuskulatur ergriffen und dadurch den Tod herbeiführten

Die histologische Untersuchung ergab das typische Bild einer Polyneuritis daneben aber auch Veränderungen im Rückenmark (vor allem Ganglienzellen degenerationen in den Vorderhornern) ELJMAN nahm eine Intoxikation durch ein irgendwie mit der Reisstarke verbundenes Gift an das durch das Silber hautchen unschädlich gemacht werde Die erste richtige Deutung der von ihm bestätigten Untersuchungen ELJMANs gab GELINS Auch bei anderen Vögeln Ratten und höheren Säugetieren (Hund Löwe) lassen sich ähnliche Krankheitsbilder erzeugen

Wenn auch die polyneuritischen Symptome im Vordergrund stehen so fehlt es auch nicht an Temperatur Herz und Verdauungsstörungen Nur ausgesprochene Ödeme wie bei der menschlichen Beri Beri Krankheit scheinen ziemlich selten zu sein

Experimentell läßt sich mit gewaltigen Dosen von  $B_1$  (125—350 mg/kg intravenos) eine schwere unter zentralen Lähmungserscheinungen (Krämpfen Paresen Schock Atomstillstand) zum Tode führende Vergiftung erzeugen Für den Menschen ist Aneurin selbst in hoher Überdosierung völlig ungiftig

Der Mindestbedarf des Menschen liegt bei etwa 600  $\gamma$  [COWGILL (7) und WILLIAMS SPIES (Z)] Die Hygienekommission des Völkerbundes nahm als Optimum mindestens 900  $\gamma$  an so daß man den durchschnittlichen Tagesbedarf wohl auf 1—2 mg ansetzen kann

Säuglinge brauchen relativ mehr ebenso Schwangere und Wöchnerinnen sowie Fiebernde und Schwerarbeiter besonders in der Hitze [Naheres vgl Tabelle des amerikanischen National Research Councils bei STEFF u Mitarb (Z)] Der Bedarf steigt mit der Steigerung der Kohlenhydratzufuhr und es hat sich nach WILLIAMS u SPIESS als wünschenswert herausgestellt daß der Quotient

$$\frac{\text{tägliche Aneurinaufnahme in}}{\text{Tagesverbrauch in Nichtfettcalorien}}$$

mindestens 0.3 beträgt

Untersuchungen von STEFF und seinen Schülern haben gezeigt daß diese Forderungen nicht einmal bei der Krankenhauskost erfüllt sind Es ist sehr bemerkenswert daß trotzdem und sogar bei der maximalen Unterernährung der Nachkriegsjahre keine ausgesprochenen  $B_1$  Mangelsymptome auftraten Das spricht m E sehr dafür daß erhebliche Einsparungen oder Kompensationen bei Aneurin in Zeiten der Not im Organismus möglich sind Dazu kommt wohl die schon erwähnte Synthese durch Darmbakterien

Bezüglich der menschlichen Beri Beri der  $B_1$  A Vitaminosen und der dabei zur Anwendung kommenden Präparate sei auf das spätere Avitaminose Kapitel verwiesen

### ( $\beta$ ) Vitamin B Gruppe

B war ursprünglich nur das Lactoflavin aber es zeigte sich im Anschluß an die Entdeckung von SEIDEL und SMITH HENDRICK (1925) nach und nach daß es sich hier um einen Komplex von vielen Stoffen handelt von denen bisher 11 unterschieden werden können und es ist durchaus möglich daß in der Folgezeit noch weitere sich anreihen werden Sie sind chemisch und biologisch außerordentlich verschieden alle wasserlöslich und besonders in Hefe und Leber enthalten Sie kommen in der Natur meist gemeinsam vor und entfalten ihre Wirkung anscheinend auch nur gemeinsam nach Art einer Reaktionskette Die Einzelkomponenten sind oft schwer oder gar nicht zu trennen

Gegen einzelne von Sauerhafter wie Nicotinsäure, Panthothensäure und p-Aminobenzoesäure gibt es Antivitamine.

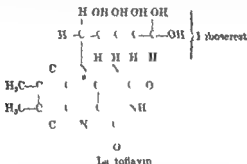
Nur die für den Menschen wichtigsten B-Faktoren sollen im folgenden besprochen werden.

### a) Lactoflavin (Riboflavin)

Schon 1879 fand der englische Chemiker BLYTHE (zit. bei C. FUNK (2)) in der Milch einen gelbgrünen Farbstoff, von dem er annahm, daß er für Gesundheit und Wohlbefinden von Tier und Mensch notwendig sei. Die er wichtige Befunde geriet aber in Vergessenheit, da man ihm keine biologische Bedeutung beimaß. Erst die Entdeckung von WARBURG u. CHRISTIAN (1932), daß die er Farbstoff ein Teil des Atmfermentes ist, rückte ihn s. hlaartig in den Vordergrund physiologisch-chemischer und biologischer Forschung.

1933 wurde das sogenannte Lactoflavin zuerst isoliert und 1935 ziemlich gleichzeitig von KUDZ u. KAPLER in ihren Vitamin synthetisiert.

Es ist nadelartige, leicht in Wasser, aber schwer in Alkohol lösliche gelbe Kristalle mit ungefähr 200° Schmelzpunkt und einer Bande im sichtbaren und zweiter im ultravioletten Licht. Die Bruttoformel ist  $C_{17}H_{16}N_4O_6$ . Seiner Konstitution nach ist es eine Piboverbindung mit 2-ethylertem Isoalloxazin und zwar 6,7-Dimethyl-9-(1,2-d-ribityl)-isalloxazin mit folgender Formel:



Lactoflavin

Lactoflavin ist überall in Pflanzen und tierischen Organen verbreitet. Besonders reichhaltig sind Trockenhefe, vor allem die *Trappist* (etwa 33 mg %), Kornkeimlinge und Leber (etwa 2 mg %), Fischrogen, Pindurre und Rinderherz, von Pflanzen Salat, Spinat, grüne Bohnen, Tomaten und Pilze.

Beim Kochen und Konservieren treten keine Verluste ein, doch gehen etwa 20% ins Kochwasser über. Die bisher in W. noch nicht international vorgeschommene Standardisierung erfolgt biologisch bei der *lacte*. Eine Einheit ist die Menge, die bei einer nicht mehr wachsenden jungen *lacte* nach 7 Wochen  $B_2$  freier Kost in 20 Tagen wie viel eine Gewichtszunahme von 20% herbeiführt. Es entspricht das etwa 4 µg Lactoflavin, enthalten in 0,1 g reiner *lacte*. Chemisch läßt sich der Farbstoff colorimetrisch oder photometrisch gemäß seiner gelbgrünen Fluoreszenz quantitativ bestimmen.

Lactoflavin wird leicht vom Darm resorbiert. In der Darmwand oder in anderen Körperorganen kommt es nach VERZAI mit Hilfe des Nebennierenrindenhormons zur Phosphorylierung in der endständigen OH-Gruppe des Riboserestes. Doch scheint es neuerdings fraglich, ob das Nebennierenrindenhormon dazu notwendig ist. Lactoflavin reichert sich dann bis zu einer gewissen selbst bei Überfütterung nicht über erreichbaren Höhe in Leber, Herz und Nieren an. Das Gemisch enthält etwa 0,5–0,35 µg/cm<sup>3</sup>. Der Harn des gesunden erwachsenen Menschen bei gewöhnlicher Kost im Durchschnitt 0,5 mg.

Lactoflavin kommt im Organismus teils frei (in der Petina in der es einen besonderen Photokörper bildet der für den Schnervenreiz entscheidend ist) teils phosphoryliert teils an Eiweiß gebunden vor Es ist als Provitamin und Apoferment zugleich wesentlicher Bestandteil von mindestens 5 Fermenten (Atemferment d Aminosäureoxydase Xanthinoydase usw.) so daß hier mehrfache Brücken von Vitaminen zu Fermenten geschlagen sind Am wichtigsten ist die Verbindung des phosphorylierten B mit einem spezifischen Eiweißkörper (Apoferment) zum gelben Atemferment von O WARBURG Durch Dialyse lassen sich beide für sich allein unwirksame Komponenten trennen ihre Vereinigung stellt die Wirksamkeit wieder her Das gelbe Atemferment ist von entscheidender Bedeutung für die Verbrennung von Kohlenhydraten und anderen Nahrungsstoffen

Es hat größte Bedeutung für die Oxydationsprozesse in der Zelle da es als Wasserstoffüberträger sowohl in den oxydativen Abbau die Zellatmung als auch in anaerobe Spaltungsprozesse wie Glykolyse und Gärung eingreift Lactoflavin wird ähnlich wie Methylblau im Körper zu einer Leukoverbindung reduziert und durch Sauerstoff wieder reoxydiert so daß es sowohl Wasserstoff wie Sauerstoff überträger ist Der Wasserstoff der zu oxydierenden Substanz wird dabei zunächst an das Coferment ein Di oder Triphosphopyridinnucleotid von diesem an das gelbe Ferment und von dort über das Cytochrom an den Sauerstoff weitergegeben Dieses Oxydoreduktionssystem läßt sich nicht durch Blausäure oder Kohlenoxyd vergiften Da sowohl das Coenzym durch das gelbe Ferment wie dieses selbst gleichfalls reversibel oxydiert oder reduziert wird ist nur eine kleine Menge der beiden Substanzen zur Durchführung der biologischen Reaktionen notwendig Hinsichtlich der Vorgänge im einzelnen und der Rolle der beiden mitwirkenden Co Dehydrogenasen und Diaphorasen sei auf ein instruktives Schema [(Z) 6 Aufl S 180] in der Monographie von STEFF u Mitarb (Z) verwiesen

Das Lactoflavin ist als Bestandteil des gelben und anderer Fermente sowohl für den Zuckerrabbau als auch für die Oxydation bestimmter Aminosäuren Aldehyde Purinbasen und wahrscheinlich anderer Substanzen erforderlich Es greift in die für die Abläufe des Intermediärstoffwechsels notwendigen Phosphorylierungsvorgänge als Phosphatüberträger und Verbesserer der Zellmembrandurchlässigkeit ein [zit bei KUHNAU (Z) 1952 S 382] Seine Bedeutung ist also eine ganz universelle und geht noch über die des Aneurins dessen Synergist es bis zu einem gewissen Grade ist hinaus zumal wenn man bedenkt daß es auch für das endokrine System besonders Nebenniere und Schilddrüse und für den Auf und Abbau des Hämoglobins (Bildung von Eisenporphyrinverbindungen) eine entscheidende Rolle spielt Funktionen auf die hier nicht näher eingegangen werden kann [vgl die monographischen Darstellungen (Z)] Es bestehen auch nahe Beziehungen zu anderen Vitaminen (A B<sub>1</sub> Nicotinsäureamid Vitamin C) Notwendig für seine Wirksamkeit ist die Gegenwart von Eisen

Hinsichtlich weiterer physiologischer Wirkungen sei auf die Darstellung von J KUHNAU (Z) (1952) verwiesen

Die Ausfallerscheinungen bei Lactoflavinmangel sind im Tierexperiment entsprechend der Bedeutung dieses Vitamins außerordentlich vielseitig Sie betreffen in erster Linie den Allgemeinzustand Die Gewebsatmung wird herabgesetzt die Temperatur fällt das Wachstum steht still (daher die ältere Bezeichnung Wachstumsvitamin) die Fortpflanzung leidet bei langer dauerndem Entzuge bricht schließlich das gesamte Oxydoreduktionssystem des Körpers zusammen und im schweren Temperatursturz und Kollaps tritt der Tod ein

Daneben und manchmal elektiv und allein leiden bestimmte Organsysteme An der Haut kommt es zu schweren ekzemartigen Dermatitiden An den Augen finden sich Blepharitis Conjunctivitis Ceratitis und sogar Cataract Die blut

### Pellagra-schutzstoff (Nicotinsäure Niacin)

bildenden Organe werden im Sinne hypochromer und mikrocytärer Anämien krank. Das Nervensystem zeigt Krämpfe und Lähmungserscheinungen infolge degenerativer Veränderungen.

Auch der Magendarmkanal weist Störungen in Gestalt von Freßlust und Durchfällen infolge ungenügender Resorption vor allem von Fett und Bekanntheit Sie sind aber in den letzten Jahren vor allem durch amerikanische Untersuchungen sichergestellt.

Beim Menschen waren B<sub>3</sub> Hypovitaminosen (Ariboflavinosen) lange Zeit im Arbeit Schwangerschaft Lactation und Krankheiten) so daß eine Zufuhr von 2-3 mg/Tag wünschenswert ist eine Menge die in der Normalernährung stets vorhanden ist.

Der tägliche Minimalbedarf des Menschen ist 1-4 mg für den Mann und 1-2 mg für die Frau. Er wächst bei allen stärkeren Beanspruchungen des Körpers (intensive Arbeit Schwangerschaft Lactation und Krankheiten) so daß eine Zufuhr von 2-3 mg/Tag wünschenswert ist eine Menge die in der Normalernährung stets vorhanden ist.

Die neue Festsetzung (1946) des National Research Councils hat die Menge auf 1-6 mg für einen 70 kg schweren Menschen erniedrigt.

Bezüglich der Anwendungen beim Menschen und der Handelspräparate sei auf das Avitaminose Kapitel verwiesen.

### d) Pellagra-schutzstoff (Nicotinsäure, Niacin)

1867 stellte der deutsche Chemiker HILDEBRANDT bei SPIES BOTT (Z) aus dem Alkaloid Nicotin das gleichfalls ein Pyridinderivat ist die Nicotinsäure her. Erst etwa 60 Jahre später (1926) führte der Amerikaner GOLDBERGER (zit bei SPIES BOTT (Z)) den Nachweis daß die Pellagra die bis dahin meist als Infektionskrankheit oder Vergiftung durch Essen von verdorbenem Mais angesehen wurde auf das Fehlen eines zunächst noch unklar umhüllten Schutzstoffes den er P P Faktor (Pellagra preventive factor) nannte zurückzuführen. Im Jahre 1937 wurde dann von dem Amerikaner ELLERMAN u. Mitarbeiter der Schutzstoff rein dargestellt und mit dem von GOLDBERGER vermuteten P P Faktor identifiziert. Es handelt sich dabei um den Schutzstoff des Menschen ferner von Affen Meerschweinchen Hund und Taube während die gleichartige Erkrankung bei Fatten durch Vitamin B<sub>3</sub> (Ademum Pyridin) bei Hühnern durch Pantothen-säure verhindert bzw gehindert wird.

Nicotinsäure ist eine 3 Pyridinearbonsäure mit folgender Strukturformel



Die Speicherform ist das Amid



Niacin

beide werden unter den gemeinsamen Namen Niacin zu aminengefäßt. Die Synthese wurde bereits 1879 von WEDDEL durchgeführt. Die Säure die in weißen Nadeln mit einem Schmelzpunkt von 230 °C kristallisiert ist in Wasser nur mäßig löslich während seine Salze sich weit besser lösen. Sie ist hitze- und

alkalibeständig und läßt sich colorimetrisch nach Zusatz von Bromcyan oder naphthylamin ulfosaurem Natrium mit dem es einen roten Farbstoff bildet bestimmen (KUHNAU)

Das P P Vitamin ist normaler Bestandteil aller pflanzlichen und tierischen Zellen. Besonders reichlich ist es enthalten in Hefe, inneren Organen, besonders Leber von Hammel, Rind und Schwein, Hühnerfleisch, Fischlebern und Cerealien (Weizen, Kleie, Gerstenvollkorn).

Es liegt in ihnen entweder frei oder als Amid oder als Diphosphomicotinamid Nucleotid in Form der Fermente Co Dehydrogenasen I und II vor. Beim Kochen tritt ein Verlust ein.

Nicotinsäure und ihre Verbindungen werden vom Darm gut resorbiert, wahrscheinlich als Säure und nach vorheriger Aufspaltung der Komplexverbindungen verlassen aber soweit nicht verwandt, sehr bald wieder den Körper im Urin.

Früher wurde angenommen, daß dies in Form des von ACKERMAN und seinen Mitarbeitern REINWEIN u LIEBOWITZ entdeckten Trigonellin (genannt nach dem Boer-shornklee *Trigonella foenum graecum*, in dem es zuerst gefunden wurde) geschieht. Heute weiß man, daß diese Substanz zum mindesten der Hauptsache nach aus der Nahrung stammt. Besonders reichlich ist sie in Kaffee enthalten. Die im Harn erscheinenden Stoffwechselprodukte des Niacins sind außer sehr kleinen Mengen unveränderter Substanz besonders N<sub>1</sub> Methyl 6 pyridon (3) carboxysäure (3) amid [vgl. LANG RANKE (Z) ferner STEFF u Mitarb (Z) letzte Aufl S 285 ff (1952)].

Die Muttersubstanz des Niacins ist z T die Aminosäure l Tryptophan, die im Menschen fehlt, so daß die Pellagra die hauptsächlich durch einseitige Maismkost entsteht, welche eine Tryptophanmangelkrankheit ist. Niacin kann durch Tryptophan bei der Heilung dieser Krankheit ersetzt werden (KREHL, ELVEHJEM u Mitarb 1945). Die Umwandlung von l Tryptophan in Nicotinsäure im Tierkörper konnte dann 1946/47 durch zahlreiche amerikanische Forscher (Lit bei STEFF u Mitarb letzte Aufl (Z) S 271 1952) nachgewiesen werden, so daß Tryptophan gewissermaßen als Provitamin der Nicotinsäure aufzufassen ist. Zwischenprodukte sind Kynurenin und 3 Oxyanthranilsäure. Der Stuhl enthält stets Nicotinsäure selbst bei parenteraler Darreichung, wobei zu bedenken ist, daß diese z T durch Bakterien-synthese gebildet wird. Ferner enthält er etwas Trigonellinamid, ebenfalls durch Bakterientätigkeit. Die Anreicherung erfolgt vor allem in der Leber (12—18 mg %) ferner in Niere und Nebenniere und Herz (6—7 mg %). Muskel und Pancreas (4—5 mg %) in kleineren Mengen in allen Organen und zwar mit Ausnahme der Leber ausschließlich als Nucleotid, hauptsächlich in den Blutkörperchen als Coenzyme. Die Tatsache, daß injizierte Coenzyme bei menschlicher Pellagra unwirksam sind und andere Gründe sprechen dafür, daß die Hauptwirkungsform des Pellagravitamins noch eine andere, bisher unbekannte, hochmolekulare Form der Nicotinsäure ist, die unter dem Einfluß der Nebenniere gebildet wird (LISZT).

Die Nicotinsäure und ihre Verbindungen, vor allem die wasserstoffübertragenden Coenzyme, sogenannte Coenzyme I u II, spielen z T in Verbindung mit dem Lactoflavin eine entscheidende Rolle beim Kohlenhydratabbau, bei der Erweiß, insbesondere Schwefelverwertung, bei der Hämoglobin- und Pigmentbildung sowie im Porphyrinstoffwechsel, ferner bei der oxydativen Umwandlung von Mineralstoffen und lipiden Hormonen. Die Coenzyme I greift vor allem in den anaerobischen Kohlenhydratumsatz (Gärung und Glykolyse) ein, die Coenzyme II ist das Coenzyme der Atmung und oxydiert die Zuckerphosphorsäureester. Nicotinsäureamid senkt den Blutzucker, spart Insulin und steigert die Insulinempfindlichkeit, während

## B<sub>3</sub> (Adernin Pyridoxin)

umgelenkt Inan durch Steigerung des Kohlenhydratumsatzes den Nicotinbedarf erhöht so daß bei Diabetikern Pellagrasymptome entstehen können Auch für die Kohlenhydratumsatzumwandlung in Eiweiß scheint es von entscheidender Bedeutung zu sein

Im Eiweißstoffwechsel scheint die Nicotinsäure für den Abbau gewisser Aminosäuren z. B. Tryptophan erforderlich ferner für die Verhütung der Bildung toxischer Abbauprodukte

Für den Einfluß auf den Blatfarbstoff und Pigmenthaushalt beim Nicotinmangel sprechen auch die Porphyrimie die durch Nicotinsäure günstig beeinflusst wird sondern auch die Einwirkung ist vorläufig noch unklar und unstrittig Nicotinsäure Die Art der Einwirkung ist vorläufig noch unklar und unstrittig Nicotinsäure amud wirkt auch ausgesprochen antiallergisch und antianaphylaktisch

Während die Nicotinsäure als starke Säure toxisch wirkt ist das Amid weit gehend ungiftig Zufuhr reiner Präparate auch oral bringt rasch vorübergehende Nebenwirkungen wie Hautrötung durch Vasodilatation mit Hauttemperaturanstieg Paraesthesien Kongestionen nach dem Kopf Anregung von Magen und Darmperistaltik und Diurese mit sich Intravenöse Zufuhr kann zu Kollapsen führen

Fine Antinicotinsäurewirkung entfallen gewiss Salsopyridine wie Pyridin 3 sulfosäure und Salsopyridin

Die Ausfallserscheinungen sind vor allem beim Hund studiert Es kommt hier nach Nicotinsäureentzug zur Entstehung der sogenannten Schwarzungenkrankheit (Black Tongue Disease) oder auch Stuttgarter Hundkrankheit genannt die scheint in Amerika auch spontan weit verbreitet zu sein Charakteristisch für sie sind ebenso wie beim Menschen die Schleimhautentzündungen Geschwulstbildungen und Pigmentierungen im Maul an der Zunge und in der Speiseröhre Dazu kommen gastroenteritiden Anämie und zentralnervöse Störungen und Reflexveränderungen besonders in Vorderhornzellen Hintersträngen und Wurzeln 0.5 mg Nicotinsäure pro Kilogramm und Tag bringt die Hundepellagra zur Abheilung Zugabe von Lactoflavin beschleunigt die Puckbildung

Der Bedarf für den Menschen beträgt bei Kindern je nach Alter 4—20 mg für Erwachsene etwa 12—15 mg für Schwerarbeiter Schwangere und Stillende bis 20 mg und mehr (vgl. Tabelle des amerikanischen National Research Councils (2))

Hinsichtlich der menschlichen Pellagra und verwandter Zustände und ihrer Behandlung sei auf das Kapitel Avitaminosen verwiesen

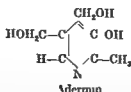
## a) B<sub>3</sub> (Adernin, Pyridoxin)

Dieses Vitamin erhielt seine Bezeichnung B<sub>3</sub> weil es erst nach den chemischen noch nicht genau bekannten für den Menschen entbehrlichen Vitaminen B<sub>1</sub> (Wachstumsfaktor für Tauben) B<sub>2</sub> (antiparalytischer Faktor für Meerschweinchen) und B<sub>6</sub> (Wachstumsfaktor für Vögel) beschrieben wurde 1937 fanden Gyroni und Mitarbeiter daß die Rattenpellagra nicht durch Fehlen von Nicotinsäure sondern durch einen anderen was erloschen nannte bedingt ist Er wurde 1938 zu gleichen Teilen Stoff den huxv Adernin u. Vitarb in Amerika von huxv und Zeit in Deutschland in huxv und bild auch synthetisch dargestellt Es hat die Bruttoformel  $C_7H_{11}NO_4$  ist außerordentlich leicht wasserlöslich und schmilzt bei 250 °C

Es ist 94 % für chemische Abheiten — Auf



Seiner Struktur nach ist es ein 2 Methyl 3 oxy 4 5 bis(oxyethyl) pyridin mit folgender Formel



Der Name Pyridoxin leitet sich von der Tatsache ab daß  $B_6$  ein Pyridinderivat ist

Wesentlich vitaminwirksamer sind die Aldehydverbindung Peridoxal und die Aminoverbindung Pyridoxamin (SVELL u PANNFELDT) Diese 3 Verbindungen zusammen bilden den  $B_6$  komplex Im tierischen Organismus kommen fast ausschließlich die beiden letztgenannten vor

Im Pflanzen und Tierorganismus ist dieser relativ einfache Stoff hauptsächlich in Proteinbindung als Aderminprotein enthalten (KUHIN)

Die Bestimmung kann sowohl biologisch im Rattentest wie chemisch colorimetrisch mit der Diazo oder Indophenolreaktion vorgenommen werden  $B_6$  ist wirksamer Bestandteil jeder Zelle und besonders reichlich in Erdnuß und Soja mehl Reisleie Hefe Eigelb Leber Weizenkeimlingen Luzerne und Kase enthalten Die Resorption ist gut Bei Zufuhr von 50 mg die von SPIES u Mitarb [(Z) S 473] als Test benutzt werden erscheinen 6—10% wieder im Harn z T als oxydierte Carbonsaure Vitamin  $B_6$  ist nicht nur lebensnotwendig für Ratte Hund und Schwein sondern auch als Wachstoffsstoff unentbehrlich für viele Bakterien arten Pflanzenwurzeln und Hefe Seine physiologische Wirksamkeit im einzelnen ist noch nicht völlig geklärt In phosphorylierter Form sind Teile seiner Komponenten als Coenzyme am Aufbau zahlreicher Fermente des Eiweißstoffwechsels beteiligt STEFF u Mitarb [(7) S 344] zählen 15 derartige auf Auch für die Porphyrinsynthese ist es erforderlich Weiteres bei J KÜHNAU [(Z) 1959 S 387]

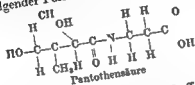
Selbst in großen Mengen wirkt es nicht toxisch nur bei besonders hohen Dosen bedingt es bei Hunden Tremor und Muskelkrämpfe

Beim Menschen können Injektionen von 50—100 mg Schlafsucht erzeugen Die Aistaminose bei der Patte äußert sich in symmetrischem Haarausfall Dermatitis Sterilität und nervösen Störungen (Ataxie Paresen Krämpfe Ratten acrodynie)

Während man früher annahm daß  $B_6$  für den Menschen keine Bedeutung habe ist man neuerdings geneigt ihm doch in der Genese der menschlichen Pellagra eine gewisse Rolle zuzuerkennen Jedenfalls sprechen Beobachtungen von SPIES u Mitarb u a dafür daß es Fälle von menschlicher Pellagra gibt in denen Nicotinsäure allein keine restlose Heilung herbeiführt sondern erst eine Zugabe von Adermin SPIES u Mitarb (Z) haben in Amerika eine  $B_6$  Hypovitaminose beschrieben die durch starke Nervosität und Übererregbarkeit Schlaflosigkeit allgemeine Mattigkeit Leischmerzen und Unsicherheit des Ganges bedingt ist und prompt allein durch intravenöse Injektion von Adermin beseitigt wird In Europa sind ähnliche Krankheitsbilder im W bisher unbekannt doch führen STEFF u Mitarb (Z) gewisse hypochrome Anämien bei Kranken mit Gelenkrheumatismus und Magendarmerscheinungen die nicht durch Eisen beeinflusst werden wohl aber durch Adermininjektion (10 mg/Tag) auf  $B_6$  Mangel zurück

Der  $B_6$  Bedarf des Menschen der wegen der unkontrollierbaren Synthese durch die Darmbakterien nicht genau zu ermitteln ist wird auf 2—4 mg/Tag geschätzt eine stets in der normalen Nahrung enthaltene Menge

2) Pantothensäure (Huhnerepellagraschutzstoff, ergrauungsverhütendes Vitamin)  
Auch bei den Hühnern gibt es eine pellagraartige Dermatitis. Die es ist durch das Fehlen eines Sonderstoffes der sogenannten Pantothensäure bedingt (WILLIAMS u. Mitarb.). Das Vitamin das als Wachstoffs schon vorher bekannt war erhielt seinen Namen von seinem Vorkommen in der gesamten Pflanzen- und Tier- und Mikrowelt ( $\tau\alpha\nu\tau\alpha$  = alles).  
Es wurde 1940 von mehreren deutschen und amerikanischen Forschern in seiner Konstitution aufgeklärt und synthetisiert. Es ist ein  $N\alpha\gamma$  diätyl  $\beta\beta$  dimethylbutyryl  $\beta$  alanin mit folgender Formel



Die reine rechtsdrehende Säure ist von obiger Beschaffenheit und konnte bisher trotz ihrer guten Wasserlöslichkeit nicht kristallinisch gewonnen werden. Zur klinischen Verwendung kommt das Calciumsalz.  
Die quantitative Bestimmung geschieht biologisch auf Grund seiner Wachstumsbeschleunigungsfähigkeit für Bakterien und Hefe. 1 Streptobacterium Wachstums einheit entspricht 0,02  $\gamma$  Pantothensäure.

Das Vitamin kommt wie schon erwähnt überall in der Natur vor wenn auch nur in sehr geringer Konzentration. Meist an Eiweiß gebunden. Der Gehalt von pflanzlichen und tierischen Nahrungsmitteln ist mit Ausnahme von Sojamehl in dem er sehr gering ist annähernd der gleiche wie an  $B_6$ . Am reichsten sind Hefe, Reis und Weizenkleie sowie Erdnußmehl von animalischen Nahrungsmitteln Leber, Niere, Eigelb, Milchprodukte und grüne Gemüse. Insbesondere in der Leber ist die Hauptmenge nicht in freier Form enthalten sondern in Gestalt esterpeptid oder nucleotidartiger Verbindungen von Cofermentnatur. Die Aufklärung der Wirkungsweise begann 1942 mit der Entdeckung von DORFMAN u. Mitarb. daß dieses Vitamin fördernd in den Brenztraubensäurestoffwechsel eingreift und zwar gilt dies auch für die Säugetierleber.

Man kennt bisher folgende Zustandsformen der Pantothensäure:  
1. Das Coenzym A (Coacetyla) von LIPMAN u. Mitarb. das dissoziierende Coferment des acetylierenden Enzymsystems vom Charakter eines Nucleotides verbunden mit Cystamin, Phosphorsäure und Adenylsäure. Es ist entscheidend beteiligt an allen Vorgängen des intermediären Stoffwechsels welche die Essigsäure bzw.  $\text{C-C}$  Verbindungen überhaupt betreffen. (Näheres bei STREFF u. Mitarb. S. 397 sowie KLEIN u. Z. S. 398 1942). Erwähnt sei nur daß die Pantothensäure auch der Katalysator der  $\beta$  Oxydation und seiner Umkehr ist. Auch CO und C-N Brücken werden von ihr katalysiert.

2. Das Pantothin bzw. Panthetin (Lactobulgaricus factor) ein von WILLIAMS u. Mitarb. entdeckter Wachstumsstoff für Lactobacillus Milchsäurebakterien.  
3. Das Pantothensäurekonjugat auch ein Wachstumsstoff für gewisse Bakterien, ist an ein Trägerprotein gebunden, enthalten in Herzmuskel und Leber.  
4. Die Pantothenzylphosphate, als instabile Verbindungen als Durchgangsstadium für die Synthese hochmolekularer Pantothensäureformen biologische Bedeutung.  
(geringe Veränderungen des Pantothensäuremoleküls können bereits antitumoraminotisch wirken. Vor allem gilt das für die Sulfopantothensäure (KLEIN u.

Mitarb.) Hemmend wirken auf die Pantothenensäure auch aromatische Oxy Säuren wie Salicylsäure, Mandelsäure und Gentiansäure.

Bemerkenswert sind die Beziehungen der Pantothenensäure zum *endokrinen System*, besonders Schilddrüse und Nebennierenrinde. Es scheint, daß das Thyroxin für die Synthese von Coenzym A notwendig ist. Die Nebennierenrindenfunktion ist nach DART, SEBELL (1939) von der Versorgung mit Pantothenensäure abhängig. Diese scheint für die Synthese der Pindenhormone notwendig zu sein. Wie Rattenversuche mit pantothenensäurefreier Ernährung ergaben, Fehlen führt zur Hypertrophie und Degeneration der Nebenniere und zahlreichen Ausfallserscheinungen mangelhafter Kosteroidbildung sowie Grauwerden der Haare.

Auch Vorgänge der Fortpflanzung und Embryonalentwicklung werden von der Pantothenensäure maßgeblich im günstigen Sinne beeinflusst. Ihr Fehlen führt zu Reorptionssterilität und foetalen Mißbildungen. Günstig beeinflusst wird die Darmtätigkeit z. T. durch Förderung der Acetylcholin-Synthese z. T. durch Steigerung des örtlichen K-Stoffwechsels.

Alle diese meist neueren Erkenntnisse sind nur bei Tieren, besonders Ratten und Hühnern gewonnen, da die Bedeutung der Pantothenensäure für den Menschen noch weitgehend unbekannt ist.

Der Bedarf des Menschen ist unbekannt und läßt sich nur auf dem Umwege über den Ratten- und Hundebedarf schätzen. STEFF u. Mitarb. geben dafür 7–10 mg zur Beseitigung von Mangelerkrankungen, 30–40 mg täglich an. LANG, RANKE [(Z) 5: 228] schätzen den Bedarf auf 10–50 mg. Die anscheinend leicht resorbierbare Säure geht in der Leber der Hauptmenge nach eine Eiweißverbindung ein. Das Vitamin ist stets in Blut und Harn nachweisbar. Bei B-Komplex-Mangelerscheinungen ist der Urin gehalt herabgesetzt. STANBERG, SNELL u. SPIES fanden bei Belastung mit 50 mg Calcium Pantothenat (Merck) eine Ausscheidung bei Kranken der genannten Art nur von 19% gegenüber 102% bei Normalpersonen.

Die Ausfallserscheinungen bei Pantothenensäuremangel betreffen nicht nur das Huhn, das mit generalisierter Dermatitis, Borkenbildung und Verlust der Federn erkrankt, sondern alle bisher studierten Tiere. Im Vordergrund der Allgemeinwirkungen steht die schon erwähnte Wachstumshemmung. Sehr erheblich sind die Störungen im gesamten Inkrétsystem, besonders bei Nebenniere und Keimdrüsen.

Die Hautwirkungen sind bei den verschiedenen Tieren etwas verschieden, aber in ausgesprochenen Fällen stets vorhanden. Außer Dermatitis sind es Pigmentverlust der Haare fast ausschließlich bei männlichen Tieren (Ergrauen) und ihr Ausfall. Von weiteren Mangelerkrankungen seien Rückenmarksschädigungen (Demyelinisierungen und Strangdegenerationen) sowie Knorpelhyperplasien erwähnt.

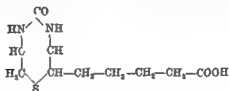
Eine sichere Hypovitaminose mit ähnlichen Erscheinungen beim Menschen ist bisher nicht beobachtet. Interessant ist in diesem Zusammenhange eine Beobachtung von STANBERG, SNELL u. SPIES, daß es ihnen in einem kleinen Prozentsatz von Hunderten von Fällen gelang, durch langere Darreichung von B-Komplexpräparaten die Graufärbung der Haare wieder rückgängig zu machen.

Handelspräparate fehlen in V. vorläufig in Deutschland. Bei Verdacht auf Mangelerscheinungen, die bisher trotz der hochgradigen chronischen Unterernährung in Deutschland nicht beschrieben worden sind, genügen größere Mengen von Trocheneb (25 mg % Pantothenensäure) und hochkonzentrierte Leberpräparate. Das weit verbreitete starke Ergrauen der Haare selbst bei Jugendlichen im und kurz nach dem Kriege dürfte wohl der Hauptsache nach auf nervös-psychische Faktoren zurückzuführen sein. Im übrigen enthält eine normale Ernährung immer auch genügende Mengen von Pantothenensäure.

### η) Biotin Vitamin H (Hautfaktor, erweißentgiftendes Vitamin)

Von BOAS (1927) und GYORGYI wurde ein für die normale Beschaffenheit der Haut und darüber hinaus allgemein für normales Wachstum und gute Eiweißverwertung wichtiger Stoff beschrieben der in der Natur fast nur in hochmolekularer unlöslicher Verbindung vorkommt. Er ist wie sich erst 1940 herausstellte identisch mit dem Biotin, einem von KOGL (1934) kristallisierten Hefewachsstoff aus Eigelb und Hefe.

Er besitzt die Bruttoformel  $C_{10}H_{16}O_2N$  und kommt in 2 Modifikationen vor. Es handelt sich dabei nach KOGL um 2 heterocyklische Ringsysteme: einen hydrierten Imidazol und einen hydrierten Thiophenring folgender Anordnung für das α Biotin



Biotin

Das auch wirksame Oxybiotin enthält statt des Schwefels ein Sauerstoffatom. Die Synthese gelang HARRIS u. GRÜSSNER u. Mitarb. [1943—45 Lat. in der Monographie von D. MELVILLE (Z)]. Diese nur in kleinsten Mengen aus gewaltigen Mengen Ausgangsmaterial (136 mg aus 1650 kg Eigelb bei KOGL) gewonnenen Wirkstoffe haben Sauercharakter, kristallisieren in farblosen Nadeln mit Schmelzpunkt bei 232 °C, die sich in Wasser gut, in Alkohol wenig, in Äther, Petroläther und Chloroform gar nicht lösen. Sie bilden Methylester mit voller Wirksamkeit.

Ausgangsmaterialien sind außer Eigelb und Ei-Reishefe, innere Tierorgane (Leber und Niere) und Speisepilze. Vitamin H kommt darin in freier Form meist aber als Eiweißverbindung vor, aus dem erst im Darm das dann gut resorbierbare Biotin freigesetzt wird.

Die Bestimmung erfolgt bisher nur biologisch bei der Ratte. Eine Ratteneinheit ist die Menge wirksamer Substanz, die bei täglicher subcutaner Injektion eine H. avitaminotische Ratte in 4 Wochen zu heilen vermag. 1 mg α Biotinmethylester entspricht 10000, 1 mg β Biotinmethylester 27000 Ratteneinheiten. Auch Hefe und Bal. termenteste sind angegeben worden. — Der Minimalbedarf für den Menschen wird auf 0,1 mg Biotin, der Normalbedarf auf 0,2—0,5 mg/Tag geschätzt, eine Menge, die stets in der normalen Ernährung enthalten ist, vor allem aber durch Darmbakterien überreichlich gebildet wird, was durch Sulfonamide verhindert werden kann.

Biotin ist für normales Wachstum und Zellvermehrung unerlässlich. Das gilt nicht nur für Hefe, Bakterien und niedere Tiere, sondern wahrscheinlich auch für Säugetiere und Mensch.

Der Wirkungsmechanismus des Biotins ist noch unvollständig bekannt. Sicher scheint zu sein, daß es im Brenztraubensäurestoffwechsel eine große Rolle spielt. Die Oxydation dieser Säure und ihrer Derivate in der Leber wird bei Biotinmangel stark herabgesetzt. Die Umwandlung von Brenztraubensäure in Oxaloesigsäure, der Eintritt in den Citronensäurecyclus, die sogenannte WOOD-WERMANSche Reaktion wird durch Biotin katalysiert. ferner die Desaminierung bestimmter Aminosäuren wie Asparaginsäure, Serin und Threonin, vielleicht in Form eines nucleotidartigen Cofermentes, schließlich auch der Aufbau wichtiger Fermentproteide.

Außerdem scheint es für die Bildung der Dicarbonsäuren im Kohlenstoffwechsel des Harnstoffs und der Purinbasen und vielleicht auch für die Bildung ungesättigter Fettsäuren erforderlich zu sein [Naheres bei D. B. MELVILLE (Z) sowie STEFF u. Mitarb. 7. Aufl. (Z) S. 421].

Biotin verbindet sich leicht mit bestimmten Eiweißkörpern und wird dadurch unwirksam gemacht (Biotin). Eine solche inaktivierende Verbindung, das sogenannte Avidin (Avidalbumin) ist vor allem im Eiklar enthalten. Genuß größerer Mengen von rohem Eiereiweiß blockiert das Biotin und kann daher zu Mangelerscheinungen führen.

Diese bestehen bei Ratte und Huhn in einer 7 T. pellagraartigen Dermatitis mit Desquamationen, Ulcerationen und Hyperkeratosen usw. Dazu kommen merkwürdigerweise eigenartige Paresen und Lähmungen der Hinterbeinmuskulatur mit hohem Kreatingehalt. Sämtliche Aussfallserscheinungen in der angelsächsischen Literatur *egg white injury* genannt, lassen sich durch Biotin besitzenden Fortdauer der Avitaminose führt zum Tode.

Die Bedeutung des Vitamins H für den Menschen ist noch umstritten. Experimentell läßt sich auch hier ein der Tieravitaminose sehr ähnliches Krankheitsbild erzeugen (SYDENSTRICKER u. a.). Nach 10 Wochen einer Ernährung mit 30% Troickeneil treten seborrhische Hautveränderungen sowie allgemeine Nervosität, Reflexveränderung und polyneuritische Symptome auf, die durch parenterale Zufuhr von Biotin rasch geheilt werden. Das gleiche war der Fall bei einem Manno, der spontan Jahrzehnte hindurch regelmäßig täglich bis zu 10 rohe Eier aß [angeführt bei LANG RANK (Z) S. 229]. Eine andere Frage ist, ob etwa die Seborrhoe und verwandte Dermatitis mit einem H. Mangel etwas zu tun haben. Diese Frage ist wenigstens vorläufig zu verneinen.

Das hat aber nicht verhindert, daß Dermatitis und Dermatosen aller Art bis zur vorzeitigen Glatzenbildung mit Biotin behandelt werden. Die Erfolge sind bisher recht l. ummerlich, wenn auch nicht entmutigend.

*Biotinpräparate* (*Hon. entrate*) sind HAVION (Labofach Berlin), MURNAL (I. G. Farben) und die Huminpräparate der Huminchemie München und Leipzig.

### 9) Die Folsäurereihe

#### *p*-Aminobenzoensäure, Folsäure (Pteroylglutaminsäure) und ihre Conjugate Leukovorin (Citrovorinfaktor)

Unter dieser Überschrift fassen STEFF u. Mitarb. in ihrer neuesten ausgezeichneten Darstellung, (7) S. 430ff. 1952, die ich diesem kurzen Abriss zu Grunde lege (dort auch Hunderte von Literaturangaben der neuesten Zeit), 9 Vitamine der B-Gruppe zusammen. Zum Teil handelt es sich um Wirk- und Wuchsstoffe für Bakterien, die uns in diesem Zusammenhang nicht interessieren. 7 aber auch um Vitamine wie *p*-Aminobenzoensäure und Folsäure und ihre Abkömmlinge, die auch für die Säugetiere und den Menschen von sehr erheblicher Bedeutung sind.

Diese beiden Vitamine können heute nur im Zusammenhange behandelt werden, da sie nicht nur biologisch, sondern auch chemisch einander nahestehen, indem die Folsäure auch einen *p*-Aminobenzoensäurekomplex enthält.

Die *p*-Aminobenzoensäure war chemisch schon lange bekannt, aber erst seit 1939/40 weiß man, daß die Aufhebung der bakteriostatischen Wirkung von Sulfanilamiden gegenüber bekannten Bakterien auf sie zurückzuführen ist. Bei den Säugetieren und auch beim Menschen beruht ihre Bedeutung darauf, daß ihre Gegenwart im Darme die Synthese von Vitaminen und Wuchsstoffen durch die normale Bakterienflora beeinträchtigt oder ganz verhindert.

Die Fol. antereiche

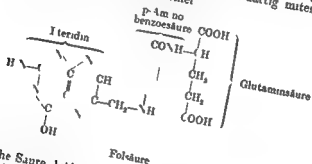
Die Säure selbst ist nur für Mikroorganismen und Pflanzen nicht aber für Tier und Mensch ein Vitamin da sie bei den letzteren normalerweise von den Darmbakterien synthetisiert wird

Die Formel für die p-Aminobenzoesäure ist folgende



Sie kristallisiert in farblosen im Lichte allmählich gelb werdenden Kristallen vom Schmelzpunkt 186 die in der Hitze in Wasser und Alkohol leicht löslich sind. Derivate sind die verschiedensten Lokalanästhetica wie Anaesthesin, Novocain, Tutocain, Impletol und ähnliche Stoffe.

In der Natur ist die p-Aminobenzoesäure als Conjugat enthalten, meist in peptidartiger Verbindung mit Glutaminsäure (KUNZ 1941). Ein derartiges Produkt die p-Aminobenzoesäure und die Folsäure bildet den einen Teil der Folsäure, so daß die p-Aminobenzoesäure (oft fälschlich auch Iolinsäure genannt) mit der Summenformel  $\text{C}_6\text{H}_7\text{O}_2\text{N}$  ist eine Pteroylglutaminsäure (N<sup>4</sup>(2-Amino-6-oxo-pteridyl)-8-methylaminobenzoyl) I glutaminsäure) in der 3. Gruppe amidartig miteinander verbunden sind mit folgender Konstitutionsformel



Folsäure

Diese „bayerische Säure“ bildet citronen bis hellorange-gelbe Kristalle ohne Schmelzpunkt und mit Dunkelerhärtung bei 200°C.

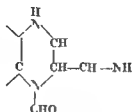
Die 1. Synthese der Folsäure gelang 1916 A. GIBB u. Mitarb. in den Lederle-Laboratorien in USA.

Ob auch der Säugetierorganismus das komplizierte Pterinderivat synthetisieren kann ist noch fraglich. Für das nahe verwandte Xanthopterin wird es von KOSCHARANGENOMANN. Auch das Lactoflavin kommt als Ausgangspunkt in Betracht. Für die beiden anderen Bestandteile der Folsäure gilt es jedenfalls. Die Folsäure ist in der lebenden Zelle in Erweißbindung vorhanden und besitzt Co-fermenttätigkeit.

Die zuerst 1941 von MITCHELL u. SWELL entdeckte Folsäure aus Spinat, anderem grünen Gemüse und Getreide ist nicht identisch mit der eben besprochenen Pteroylglutaminsäure und hat auch eine andere Summenformel ( $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_8\text{N}_4$ ). Ihre Konstitution ist noch unbekannt, wahrscheinlich ein Gemisch verschiedener I terinderivate. Die Conjugate ist biologisch unwirksam.

Das Vitamin Folsäure ist im Organismus anscheinend erst wirksam in Form des sogenannten *Citrovorum Factors* (SAUBERLICH u BAUMANN 1948) auch *Folinic acid* oder *Leucovorin* genannt

Der Unterschied gegenüber der Folsäure besteht darin daß die 2 Hälfte des Pterylrings folgende Konfiguration hat



Die Synthese dieses Faktors gelang in den letzten Jahren in Amerika BRACKMANN FLYNN u Mitarb in Deutschland WEISSAND u Mitarb

Dieser *Citrovorum Factor* ist anscheinend die eigentliche Wirkform der Folsäure im Organismus

Stärkere Veränderungen am Folsäuremolekül bedingen im allgemeinen den Verlust der Vitaminwirksamkeit

Die Bestimmung der p Aminobenzoessäure ist biologisch äußerst schwierig

Chemisch kann die freie Aminogruppe durch die Diazoreaktion erfaßt werden die auch colorimetrisch nach ECKERT ausgewertet werden kann

Die Folsäure kann nach reduktiver Spaltung ihres Moleküls durch Zinkstaub oder Titanchlorid wobei p Aminobenzolglutaminsäure entsteht die gleichfalls die Diazoreaktion ergibt chemisch ebenso wie die p Aminobenzoessäure colorimetrisch bestimmt werden Zuverlässiger scheint die fluorimetrische Methode mit Kaliumpermanganat in schwach saurer Lösung zu sein Hierbei entsteht die stark fluoreszierende 2 Amino 6 oxy pteridin 8 carbonsäure deren Fluoreszenz direkt proportional der Folsäurekonzentration sich verhält

Auch biologische Methoden mit Ratten und Huhnertest sind angegeben worden

Die Bestimmung des *Citrovorumfactor* geschieht im mikrobiologischen Wachstumstest unter Verwendung des Bakterienstammes *Leuconostoc citrovorum* 8081 von dem sich der Name des Faktors ableitet

p Aminobenzoessäuren enthalten frei oder gebunden sämtliche tierischen und pflanzlichen Organe Für die meisten pflanzlichen Nahrungsmittel betragen die Mengen 0.05—0.15 mg % Am höchsten ist der Gehalt in Spinat Renskleie und Spargel. Unter den tierischen Organen steht die Leber mit etwa 0.25 mg % an erster Stelle ihr folgen in fallender Mengen Niere Mastdarm und Gehirn

Zu etwa 90% liegt hier die Säure in hoher molekularer Bindung vor Etwa das gleiche gilt für das Blut Gesamtgehalt beim Menschen 30 γ % davon 4 γ in freier Form

Den höchsten Gehalt an Folsäure in freier Form besitzen Spargel und Blumenkohl (etwa 60—80 γ %)

Folsäure ist im menschlichen Blute nur in Spuren in freier Form enthalten in der Gesamtmenge zu 80—140 γ %

In der Leber liegt die Gesamtmenge zu 95% in Form des *Citrovorumfactor* vor und ähnliche Zahlen gelten auch für andere tierische Gewebe

Ein Bedarf an p Aminobenzoessäure und Folsäure für den Menschen besteht nicht da beide Vitamine wie schon erwähnt in genügender Menge normalerweise von den Darmbakterien synthetisiert werden Es gibt daher auch keine p Amino

**benzoesäureavitaminose** Auch bei langer dauernden Gaben von Sulfonamiden welche das Wachstum der Darmbakterien unterdrückt ist sie bisher anscheinend nicht bewiesen

**Der Folsäurebedarf bei Tier und Mensch ist nicht konstant** Er steigt bei Gravidität und Lactation sowie niedriger Eiweißzufuhr die dann nicht mehr vitamin sparend wirkt wie es große Mengen tun vor allem aber bei schweren Resorptionstörungen des Darmes besonders bei der Sprue wo er auf 5 mg/Tag geschätzt wird

Da die eigentliche Wirkungsform der Folsäure der Citrovorumfaktor ist so wäre in erster Linie die Frage des Bedarfs für den Menschen an dieser Substanz von Interesse aber vorläufig besitzen wir darüber keinerlei genügende Kenntnisse

Die nicht im Körper verwandte p-Aminobenzoesäure wird im Harn zum größten Teile als unwirksame Acetylverbindung meist gepaart mit Glykokoll oder Glucuronsäure entleert Im Durchschnitt sind es etwa 0,15 mg täglich während der Harn 0,25 mg enthält der Schweiß bei starker körperlicher Tätigkeit sogar bis zu 0,35 mg

Die in der Nahrung aufgenommene Folsäure in ihren Conjugaten wird durch besondere Conjugasen der Verdauungssäfte in Freiheit gesetzt und mit der enteral gebildeten resorbiert Aus dem Citrovorumfaktor entsteht im Magen der hierfür anscheinend unerlässlich ist Folsäure Sehr bemerkenswert und wichtig ist daß das Aminopterin das sich lediglich dadurch von der Folsäure unterscheidet daß im 1. Ringsystem an Stelle der OH-Gruppe eine NH<sub>2</sub>-Gruppe tritt ein ausgesprochenes Antivitamin der Folsäure ist Es gilt das auch für andere Derivate mit Aminogruppen in 6. Stellung [Naheres bei STREFF u. Mitarb. letzte Aufl. (Z) 45ff.]

Die Aufgaben der Vitamine der Folsäurereihe im menschlichen Organismus sind außerordentlich vielseitig

Nach STREFF u. Mitarb. (Z. neue Aufl. S. 485ff. 1952) sind es folgende

1. Katalysierung des Stoffwechsels von Kohlenstoffresten Hier ist es zunächst die Freisetzung von C-Resten aus den verschiedensten Quellen besonders Glykokoll und Cholin Wie Isotopenversuche ergeben werden die Bausteine des Glykokolls zur Synthese von Serin Methionin Kreatin Porphyrinen und Purinbasen verwandt

Beim Cholin kontrolliert die Folsäure die Abgabe von labilen Methylgruppen nach vorheriger Oxydation zu Betain durch die Cholin-Oxydase Der Einbau von C-Resten in Amino-äuren Thymidin Purinbasen und Porphyrinen Asparaginsäure Glutaminsäure Arginin Valin Lysin und Methionin wird mit Hilfe der Folsäure ermöglicht Dadurch wird auch die schon erwähnte teilweise Einsparung von Folsäure durch Eiweiß verständlich Auch das Pyrimidin Thymidin und Thymidin die Desoxyribosylverbindung des Thymins können in hohen Dosen Folsäure ersetzen wie die günstigen Erfahrungen bei makrocytären Anämien beweisen

Bei der Synthese des Purinringes sind p-Aminobenzoesäure und Folsäure bzw. der Citrovorumfaktor maßgebend beteiligt Ihr Fehlen in Gestalt ungenügender Purin- und Nucleotidsynthese kommt im Verschwinden von basophilen Granula in Kernen und Protoplasma von Knochenmarkszellen zum Ausdruck

Beim Kreatin unterbleibt unter Folsäuremangel die Synthese aus Glykocyamin (Guandinessigsäure) oder Arginin und Glykokoll

Bei den Porphyrinen findet die Bildung der Pyrrolringe und die Verknüpfung der Ringsysteme durch die Methinbrücken bei denen Glykokoll Glutaminsäure und Ketoglutaronsäure entscheidend beteiligt sind nicht oder in ungenügender Weise statt Auch bei der Bildung der Wirkgruppen der Hämoproteide ist Gegenwart von Folsäure notwendig



2 Beeinflussung von Partialvorgängen des Eiweißumsatzes Für die Verwertung von Glutaminsäure und Tyrosin im intermediären Eiweißstoffwechsel ist Folsäure notwendig Im letzteren Falle spielt anscheinend auch die Ascorbinsäure eine Rolle die bis zu einem gewissen Grade sogar die Folsäure ersetzen kann wie Untersuchungen beim Skorbut von Ratte und Menschen zeigen

3 Die Einwirkung auf Flavenzyme Die  $\alpha$  werden durch die Folsäure inaktiviert

4 Der Einfluß auf Sexualfunktionen Fortpflanzung Embryonalbildung und Lactation Er ist besonders beim Frosch Ratte Huhn und Affen studiert Beim Menschen ist er unwahrscheinlich jedenfalls bisher nicht nachgewiesen

5 Wirkung auf die Resorptionsvorgänge im Darne Untersuchungen bei schweren Durchfällen insbesondere bei der tropischen Sprue zeigen daß die Folsäure auch beim Menschen für eine normale Darmresorption von Bedeutung ist Störungen auf diesem Gebiete in Gestalt von flachen Blutzuckerbelastungskurven hohem Fettgehalt des Kots niedrigen Vitaminwerten im Blut für Carotin Vitamin A Vitamin E und Hypoprothrombinämie schwinden unter Folsäuregaben (oral oder intramuskular)

II Beziehung zur Entwicklung von Tumoren

Tumorgewebe enthält meist abnorm große Mengen von Folsäure gewöhnlich in Form des Citrovorumfaktors Er begünstigt in dieser Form anscheinend das Wachstum während die Folsäure selbst schwach ihr Derivat die Pteroylglutaminsäure sogar stark hemmend wirkt was auch therapeutisch bei gewissen Tumoren von Maus und Ratte verwertet wurde Allerdings sind die Resultate der einzelnen Autoren einander widersprechend

Folsäureantagonisten wie Aminopterin und Pteroylparaginsäure sind besonders wachstumshemmend

Mangelercheinungen sollen an dieser Stelle nur so weit besprochen werden als sie nicht Blutkrankheiten beim Menschen betreffen die im Kapitel Blutkrankheiten als Avitaminosen im Zusammenhang abgehandelt werden

Mangelercheinungen infolge Fehlens von p Aminobenzoessäure und bei Tier und Mensch unbekannt

Um so ausgeprägter sind sie beim Fehlen von Folsäure bzw Citrovorumfaktor

Sie betreffen in erster Linie die Produktion der Fermente des Blutes Erythropoese einschließlich Hämoglobinsynthese Granulopoese sowie Thrombocytopoese sind weitgehend blockiert

Das lymphatische Gewebe atrophiert in der Mundhöhle kommt es zu schweren Stomatitiden und Gingivitiden im Magendarmkanale zu hämorrhagischen zum Teil ulcerierenden Gastritiden und Gastroenteritiden für welche die Sprue ein besonders eindrucksvolles Paradigma ist Beim Hunde sind es ausgesprochene Dermatitiden mit Störungen des Haarkleides Verfärbungen und Inkrustationen der Haut Überdosierungen beim Menschen von Aminopterin und ähnlichen Aminoverbindungen den Antivitaminen der Folsäure und dem dadurch indirekt bedingten Folsäuremangel können zu Haarausfall Glatzenbildung und Stillstand des Birtwachstums führen

Beim Huhne kommt es auch zu Veränderungen am Stiletsystem (Perosis) und im Zentralnervensystem

Auch eine Herabsetzung der Produktion von Hamagglutininen ist beschrieben worden

p Aminobenzoessäure ist ungiftig Das gleiche gilt auch für die Folsäure die beim Menschen in Mengen von 5 mg/kg auch längere Zeit hindurch ohne Schaden genommen werden kann Vorsicht ist nur bei der perniziösen Anämie geboten da hier eine Ausschwemmung von Lactoflavin und eine Erschöpfung der Vitamin B<sub>12</sub> Vorräte im Organismus eintreten kann

Das therapeutische Anwendungsgebiet der p-Aminobenzoesäure sowie der Folsäure bzw. des Citrovorumfaktors ist sehr groß und vielseitig. Hinsichtlich der Handelspräparate sei auf das Avitaminose-Kapitel verwiesen. Kristallinische p-Aminobenzoesäure wird von vielen Firmen z. B. E. Merck Darmstadt hergestellt. Die p-Aminobenzoesäure ist ein Antagonist der p-Oxybenzoesäure eines sehr wichtigen Wuchsstoffes für Pilze und manche Viren und Bakterien (Coli-gruppe).

Ähnartige Infektionen insbesondere Fleckfieber Varicellen in gewissem Sinne auch Typhus abdominalis werden durch Erben von p-Aminobenzoesäure oft günstig beeinflusst allerdings müssen sie sehr groß sein (20--30 g täglich am besten intravenös).

Noch umfassender ist das Indicationsgebiet für Folsäure und Citrovorumfaktor.

Soweit es die menschlichen Anämien und andere Bluterkrankungen betrifft wird es später behandelt werden. Hier liegt wohl die größte therapeutische Bedeutung dieser Vitamine. Ein weiteres Anwendungsgebiet sind tropische und nichttropische Sprue (idiopathische Statorrhoe) sowie Colicaria (Grunderkrankung) und darüber hinaus ganz allgemein schwere Gastroenteritiden mit starken Durchfällen.

Schließlich haben auch die Folsäureantagonisten Aminopterin sowie nahe stehende andere Folsäurepräparate mit Aminogruppe in Position 6 therapeutische Verwendungen gefunden indem sie die Deckung des zur Synthese der Nucleoproteide besonders hohen Bedarfs schnell wachsender Gewebe an Folsäure bzw. Citrovorumfaktor verhindern.

Hierbei handelt es sich um schnell wachsende maligne Tumoren und vor allem Dingen um akute und subakute Leukämien besonders im frühen Kindesalter. Beide Gruppen von Erkrankungen haben infolge der gewaltigen Zellneubildungen einen gewaltigen Folsäurebedarf der sie am Wachstum behindert wenn er nicht gestillt wird.

Während bei der 1. Gruppe die Erfolge beim Menschen sehr fragwürdig sind lassen sich bei den Leukämien manchmal deutliche Remissionen erzielen besonders bei Kindern.

Bei dieser Antagonistentherapie ist aber stets zu bedenken daß schwere Folsäuremangelerscheinungen auftreten können die sich in Schleimhautveränderungen Magendarmerkrankungen hamorrhagischer Diathese und erhöhter Infektionsbereitschaft äußern. Intramuskuläre Injektionen von Citrovorumfaktor beseitigen sie meist rasch.

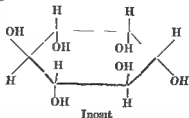
Die Dosierung der Antagonisten muß sehr vorsichtig erfolgen. Da die geschilderten Nebenwirkungen nicht übersehen werden dürfen und die Erfolge dieser Therapie wenn überhaupt vorhanden immer nur vorübergehend sind so dürfte meiner Ansicht nach diese neue Behandlungsmethode keine große Zukunft besitzen.

### 1) Inosit (Phytin Antialopezielfaktor)

1940 machte WOOLLEY die Entdeckung daß Mäuse die nur einer Kost gefüttert wurden die alle damals bekannten Vitamine des B<sub>2</sub>-Komplexes enthielt einen fleckförmigen Haarausfall (Alopezie) bekamen und daß dieser durch Gaben von Inosit beseitigt wird.

Inosit mit der Bruttoformel  $C_6H_{12}O_6$  ist ein schon lange bekannter Stoff der zwar den Kohlenhydraten nahe steht aber ein Benzolderivat ist. Er wurde schon 1850 von SCHREIBER aus der Mutterlauge isoliert. Er ist farblos wasserlöslich und hat einen Schmelzpunkt von 217° C reduziert nicht.

Seiner Struktur nach ist er ein Hexacyclohexahydrobenzol oder anders bezeichnet ein Hexahydrocyclohexan. Die biologisch aktive Form ist das meso Inosit mit folgender Strukturformel



Es gibt die SCHERRERSche Peaktion (Rotfärbung nach Eindampfen mit Salpetersäure). Inosit ist fast in allen Pflanzen enthalten, zum kleinen Teil frei, meist in Form des Hexaphosphorsaureesters als Phytinsäure oder als Phytin (Mischung von Alkali Ca- und Mg-Salzen der Phytinsäure), teils auch in Form eines Lipoides in Verbindung mit Glycerin, Fettsäuren und Aminoethanol und schließlich auch als wasserlöslicher, nicht dialysabler Komplex. Die Leber enthält verestertes Inosit. Ferner sind Gehirn, Herzmuskel, Schilddrüse und Hühnereier inositreich. Die Menge beträgt etwa 100–500 mg % in den tierischen Organen, im menschlichen Blutplasma 0,5–1,8 mg %. Während Inosit selbst gut die Darmschleimhaut passiert, ist das Calciumsalz der Phytinsäure nicht resorbierbar. Im Darm wird ein Teil des zugeführten Phytins durch das in Pflanzen vielfach vorhandene Ferment Phytase aufgespalten, so daß das nun freigewordene Vitamin resorbiert werden kann. Inosit wird im Körper wahrscheinlich in der Leber gespeichert und bei Überschuß zum Teil im Urin ausgeschieden.

Während man früher meist annahm, daß Inosit trotz seiner kohlenhydratähnlichen Struktur im Kohlenhydratstoffwechsel keine Rolle spielt und weder in Glucose noch in Glykogen überzugehen vermag, erbrachten M. A. STETTEN u. W. STETTEN den Nachweis, daß deuteriertes Inosit bei phlorrhizindiabetischen Ratten zu 7 % zu Glucose wird.

Der Gedanke liegt sehr nahe, daß Ähnliches auch im gesunden Organismus stattfindet oder jedenfalls stattfinden kann. Sicher ist Inosit ein für viele Mikroorganismen, besonders Pilze und Hefe, nicht aber Bakterien, die selbst Inosit bilden können, ein notwendiger Wachstumsstoff. Antagonisten sind Hexa- und Pentamethylinosit, Streptomycin, Gammhexan und Delthexan. Ein Synergismus besteht mit Vitamin E. Der Wirkungsmechanismus ist noch völlig unklar. Näheres bei J. KUENAU (Z) S. 393 (1952). Vielleicht ist Inosit wie andere B-Vitamine Bestandteil eines Cofermentes. Mancherlei spricht für eine Förderung der Zellvermehrung. Sicher senkt es den Cholesterin- und Phosphatidgehalt des Blutes bei Erkrankungen, bei denen er erhöht ist, herab und verhindert abnorme Ablagerung dieser Lipide in der Leber, ähnlich wie Cholin.

Der Bedarf beim Menschen ist vorläufig mengenmäßig unbekannt. R. J. WILLIAMS schätzt ihn auf Grund von Tierversuchen auf etwa 1 g täglich. Maus, Ratte und Hund können Inosit nicht bilden, wohl aber das Huhn. Ein Toxizität besteht selbst bei massiven Dosen von 50 g und mehr nicht.

Inositmangel bedingt abgesehen von der schon erwähnten Alopezie Wachstumsstillstand bei Maus und Vögeln, ferner Störungen der Fortpflanzung und Laktation. Auch Leberverfettung und Magendarmläsionen sind beschrieben. Sichere Ausfallserscheinungen beim Menschen wurden bisher nicht beobachtet. Ob die Behauptung von WALDENSTROM, daß die Zungenatrophie bei der Anämia perniosa zum Teil auf Inositmangel zurückzuführen ist, richtig ist, muß noch weiter geprüft werden.

2) Vitamin B<sub>12</sub>

Schon gleich nach der großartigen Entdeckung der erfolgreichen Lebertherapie bei der perniziösen Anämie durch MINOT u. MURPHY (1926) begann die Suche nach der wirksamen Substanz in der Leber. Nachdem es mehreren Autoren wie CONN, DAKIN u. WEST sowie LALAND gelungen war immer konzentriertere Substanzen zu gewinnen, entdeckten dann MITCHELL u. SWELL (1941) die Folsäure die ADEGIV 1941 auch synthetisch darstellen konnte. Man glaubte zunächst mit dieser den wirksamen Stoff in Händen zu haben, aber es zeigte sich bald, daß zwar durch ihn die Blutbefunde nicht aber die neurologischen Symptome der perniziösen Anämie beseitigt werden konnten (SPIES, ROSS, WILKINSON). Im Gegenteil häufig wurden die letzteren durch Folsäure verschlechtert.

Man befand sich also auf einem zwar wichtigen und interessanten, aber doch falschem Wege. Die Untersuchungen waren sehr mühsam und erschwert durch die Tatsache, daß als Testobjekt nur die kurative Wirkung der betreffenden Substanzen bei der perniziösen Anämie in Betracht kam. Bis dann 1947 L. S. SNODGRASS der Nachweis gelang, daß der gesuchte Stoff ein unentbehrlicher Wachstumsstoff für *Lactobacillus lactis Dornier* (L. L. D.) ist, der zur raschen Auswertung der gereinigten Substanzen sich hervorragend eignete. Das gilt auch für Huhn und Schwein. Schon ein Jahr später (1948) entdeckten dann E. I. JICKES u. Mitarb. die rein dargestellte wirksame Substanz, die sie Vitamin B<sub>12</sub> nannten. Sie mußten die Leber verarbeiten, um 1 mg dieser Substanz zu isolieren.

Ihre Wirksamkeit erwies sich in den Händen von WEST sowie SPIES u. STONE, die sie zuerst prüften, als so stark, daß schon 1 µg täglich, im oder 15–30 µg als Depotdosis antiperniziös wirkten und auch die neurologischen Symptome zu beseitigen vermochten. Als anfängliche Tagesdosis werden meist 4–10 µg verwandt (Zusammenfassungen bei SPIES, SUAREZ u. LOPEZ). B<sub>12</sub> kristallisiert in schönen roten Kristallen, die 4% Cobalt enthalten, mit einem Molekulargewicht von etwa 1600 und an der Luft eine schwache Linksdrehung.

Die Summenformel ist  $C_{20}H_{34}N_8O_{14}PCo$ . Es handelt sich also um eine sehr komplizierte Substanz, die bis her weder in ihrer Struktur aufgeklärt noch synthetisiert werden konnte.

Bei der Säurehydrolyse entstehen Leucins- u. Aminosäuren, so daß anscheinend kein Peptid vorliegt. Als Spaltungsprodukte treten Ammoniak, ein primäres Amin, 5,6-Dimethyl-2,4-Diisoxazolidinon, Benzimidazol, mit Phosphorsäure an C<sub>2</sub> oder C<sub>3</sub> der Ribose und eine rote kobalthaltige Säure auf.

B<sub>12</sub> ist wahrscheinlich mit dem extrinsischen Faktor von CASTLE identisch. Der intrinsische Faktor von TERBERG u. ALLEN wird heute Apocerythrin genannt und soll für die Resorption von B<sub>12</sub> von Bedeutung sein. Es handelt sich dabei um eine Proteinverbindung von B<sub>12</sub>. Erythrin in der B<sub>12</sub> mikrobiologisch unwirksam ist.

Der intrinsische Faktor erwies sich identisch mit einem von den Schleimzellen des Magens abgesonderten glandulären Mucoprotein, das die Fähigkeit besitzt, unter schwachen Dosen zur vollen antiperniziösen Wirksamkeit zu bringen. Das B<sub>12</sub> im Darminhalt wahrscheinlich als Protein-Erythrin oder eine ähnliche Substanz ist mikrobiologisch unwirksam. B<sub>12</sub> entfaltet auch jedenfalls bei der Patte eine lipotrope und leberschützende Wirkung, wobei es in dem Stoffwechsel der Methylgruppen nur C<sub>1</sub>-Reste angreift.

Am bedeutungsvollsten aber ist wohl sein fördernder Einfluß auf Aminosäuren und das Nahrungsprotein. Beides wird unter B<sub>12</sub> besser verwertet. In Gestalt des animalproteinfaktor (APT oder Zoopherrin (CARR u. Mitarb. 1946)) das in tierischen Eiweißquellen enthalten ist und als Hauptkomponente B<sub>12</sub> einschließt, vermag es minderwertiges pflanzliches Eiweiß so zu verbessern, daß es biologisch

dem tierischen gleichwertig ist  $B_{12}$  kann dabei durch Aureomycin substituiert werden. Es steht heute fest daß alles in der Natur vorkommende  $B_{12}$  Vitamin letzten Endes einer synthetischen Leistung von Bakterien und Ascomyceten sein Dasein verdankt da weder Tiere noch höhere Pflanzen  $B_{12}$  bilden können (J. KUHNAU LISTER SMITH (zit. bei KUHNAU 1952 S. 399)).

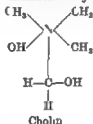
Auch bei der Nucleinsäuresynthese wirkt  $B_{12}$  mit. Hier ist es vertretbar durch Thymidin das ein Thymindesoxyribosid ein Bestandteil der Desoxyribonucleinsäuren im Zellkern ist. Beim Thymidin selbst ist die Folsäure entscheidend beteiligt aber die Bindung des Thymidins an Desoxyribose wird wahrscheinlich durch  $B_{12}$  besorgt.

Die bekannteste klinische Wirkung des  $B_{12}$  Stoffes betrifft die Anregung der Knochenmarktatigkeit (Steigerung der Erythropoese und Hemmung der Bildung unreifer Zellen). Diese geht anscheinend indirekt auf dem Wege über verstärkte Folsäurewirkung. Diese genügt aber allein nicht da die funiculäre Myelose und Polyneuropathen der perniziösen Anämie nicht durch Folsäure allein verhindert oder beseitigt werden können. Wie der  $B_{12}$  Effekt in dieser Richtung zustande kommt ist noch unbekannt. Mit der Wirksamkeit des Vitamins  $B_{12}$  ist die Ätiologie der A.P. noch keineswegs völlig aufgeklärt da wahrscheinlich der Ausfall des Vitamins  $B_{12}$  nur einen wenn auch besonders wichtigen pathogenetischen Faktor darstellt (W. SIECH).

Schließlich sei noch erwähnt daß Mangelerscheinungen infolge Fehlens von Cholin und Methionin wie z. B. Nierenhamorrhagien bei Tieren durch Vitamin  $B_{12}$  sehr erheblich gebessert werden können.

#### d) Cholin

Die wasserlösliche farblose als Hydrochlorid gut kristallisierende Base Cholin ist ein Trimethylhydroxyethylammoniumhydroxid mit der Strukturformel



Im Lecithin gebunden kommt es im Organismus in größeren Mengen vor. Die angelsächsische Literatur und GYORGY zählen es zu den Vitaminen da BEST u. MITALB nachwiesen daß eine cholin bzw. lecithinarme Ernährung bei Ratten und anderen Säugetieren zur Leberverfettung und eventuell Lebercirrhose führt. Cholin verhindert also bei diesen Tieren eine zu starke Ablagerung von Neutralfetten in der Leber und ermöglicht die Phosphatidbildung und damit den Abtransport der Fette bei diesem Organ lipotrope Wirkung. Cholinmangel führt auch zu anderen avitaminotischen Schäden wie hamorrhagischen Nierennekrosen, Störungen der Laktation und des Wachstums, Thymusaplasie, Milztumor und Herabsetzung der Eibildung und Knochenveränderungen (Perosis) beim Huhn. Die Beseitigung dieser Schäden durch Cholin ist aber nichts Spezifisches für diesen Stoff sondern kann auch durch andere Stoffe mit Methylgruppen wie Methionin, Coffein, Trigonellin, Betanin und Kreatin erzielt werden. Entscheidend ist mithin nicht die spezifische Struktur des Cholins sondern sein hoher Gehalt an leicht abspaltbaren Methylgruppen (GRIFFITH, DU VIGNEAUD) also seine Methylendonaforeigenschaft. Diese für die wichtigen Methylierungsprozesse im Körper erforder-

lichen Methylgruppen kann der Organismus offenbar nicht in genügender Menge selbst herstellen sondern muß es der Nahrung entnehmen. Cholin kann eine Methylgruppen anscheinend erst dann abgeben wenn seine OH Gruppe zu Aldehyd oxydiert wird. Dazudennt die Cholinotida welche damit die Methyldonation regelt (J. W. DUNNORF) Cholin als solches ist zur Bildung von Acetylcholin und Oxytocin dem muskelwirksamen wchenerregenden Stoff der Hypophyse erforderlich. Da Cholin in größeren Mengen im Körper vorhanden ist und teils in der Leber gebildeten Phosphatiden in die es unter Wirkung der Phosphatasen eingebrant wird (CHAIKON) rein physikochemische Aufgaben hat vertreten STEFF u SCHROEDER in der 6. Auflage ihres Vitaminwerkes (Z) die Ansicht daß man hier von reinem Vitamin gemäß der üblichen Definition nicht sprechen kann.

Das Blut des gesunden Organismus enthält 4—8 mg % freies Cholin der Harn beim Menschen höchstens 10 mg am Tage.

Der Cholinbedarf beim Hunde beträgt 10—100 mg/kg bei der Ratte 120 bis 200 mg/kg, beim Huhn 0.15—0.30 % des Futters. Auf den Menschen umgerechnet wurden das 1—3.0 g/Tag sein eine Menge die in der normalen Nahrungszufuhr mit 1.5—4.0 g freiem und gebundenem Cholin eben gedeckt ist.

Eine Cholinavitaminose kommt beim Menschen nur bei Neugeborenen und Brustkindern vor in Form schwerer Leberverfettung. Bei Säuglingen kommt es außer zu schwerer Leberverfettung und ventueller (Urthrose) zu Wachstumsstörungen neurovegetativen endokrinen Störungen sowie einer hämorrhagischen (Icterusulophritis) mit vorzeitiger Sklerosierung.

Eine Cholintherapie spielt heute eine große Rolle besonders bei Lebererkrankungen aber auch bei Tumoren Diabetes und Altererscheinungen und es stehen dafür zahlreiche Präparate so von H. Merck (Cholinchlorid in Lösung und Ampullen) Cholinextrakt Benlior (Tabl. zu 0.5 g Cholin citricum) von Hoechst (C) (Cholinchlorid in Kapselform) und andere zur Verfügung.

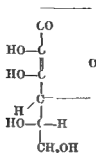
Die täglichen therapeutisch verwandten Mengen betragen 0—10 g. Toxische Erscheinungen treten dabei nicht auf während bei Hunden und Hühnern große Dosen Anämie und Wachstumsstörungen herbeiführen. Als toxische Dosis bei Ratten die ähnlich resistent sind wie die Menschen werden oral 6—7 g/kg angegeben eine Menge die wohl ähnlich für den Menschen gelten dürfte (vgl. LANG PANKS (Z) S. 213).

### e) Das Vitamin C

Die typische C-Avitaminose ist der Skorbut (SCURVY SCURVY). Er forderte früher schon zu Zeiten der Wikinger und auch später bei monatelangen Seefahrten viele Todesopfer (Historisches bei STEFF u. Mitarb. sowie HÄNDLICH) So vor der LA CO DE GAMA bei einer seiner großen Entdeckungsfahrten zwei Drittel seiner Matrosen an dieser Krankheit.

CARRUTER empfahl schon 1534 Kiefernadeln als Gegenmittel. Ferner wurden Scharbockkraut Meerrettich Citrone Äpfel und Hagelbutte mit Erfolg verwendet. Die wissenschaftliche etiologische Skorbutforschung datiert aber erst mit der Entdeckung von HOLST u. FRIEDICH (1912) daß sich durch Fützung von Crustaceen beim Meerschweinchen experimentell ein Skorbut erzeugen läßt. Den nächsten entscheidenden Schritt machte A. SZENT-GYORGYI (1927/28) durch die Entdeckung und Reindarstellung der wirksamen Substanz durch Extraktion von Nebenweinen sowie Orangen und Kohl. Er fand eine stark reduzierende Säure (C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub>) die er zunächst Hexuronsäure später A. ascorbinsäure nannte. Bild hinterher wurde die Konstitution durch F. MICHAEL u. KRAFTWORTH I. KARPFF u. Mitarb. (Ist bei LANG PANKS (Z)) aufgeführt und REICHTEIL (1934) gelang dann

auch die Synthese der mit dem natürlichen Vitamin C identischen rechtsdrehenden 1 Ascorbinsäure. Es handelt sich um ein enolisiertes Lacton der 2 Keto 1 Gulonsäure mit der kohlenhydratähnlichen Formel



1 Ascorbinsäure

Die Substanz ist ein feines weißes Kristallpulver von saurem Charakter und leichter Wasserlöslichkeit mit Schmelzpunkt bei 192° und spezifischer Rechtsdrehung in Wasser von +23°. Ihre wichtigste chemische Eigenschaft ist die sehr starke Reduktionswirkung. Schon an der Luft und bei Sonnenbestrahlung entsteht durch Oxydation reversibel die noch wirksame Dehydro-1 Ascorbinsäure, die 2 H Atome weniger enthält. Als Katalysatoren fungieren bei der Oxydation vor allem Schwermetallsalze und Pflanzenoxydase. Oxydationshemmend wirken Blausäure und das überall im Körper vorhandene Glutathion. Bei der irreversiblen Oxydation entstehen Oxalsäure und Threonsäure. Die rechtsdrehende (d) Form entfaltet nur geringe antiskorbutische Wirkung. Das gleiche gilt für andere Formen der Ascorbinsäure. Entscheidend ist offenbar die Konfiguration des 4 C Atoms.

Der Nachweis wird am besten biologisch am Meerschweinchen durchgeführt. Eine Meerschweinchenheit ist die kleinste Vitamin C Schutzdosis, die den Gewichtssturz der vitaminfrei ernährten Tiere verhindert. Die internationale Einheit entspricht der Wirkung von 0,05 mg reiner 1 Ascorbinsäure =  $\frac{1}{10}$  Meer-schweinchenheit.

Die quantitative Bestimmung geschieht zweckmäßig colorimetrisch nach TILLMANS (Titration mit dem blauen Farbstoff 2,6 Dichlorphenol Indophenol, der infolge Reduktion durch Ascorbinsäure sich entfärbt).

**Hauptvitaminträger** sind Zitronen (1,5 cm<sup>3</sup> Saft enthält etwa 0,5 mg Vitamin C), Apfelsinen, Hagebutten, Paprika, Sanddornbeere, schwarze Johannisbeeren, grüne Walnüsse und frische Tannen- und Kiefernnadeln. Von tierischen Organen sind Nebenmilch, Hypophyse, Hoden und Corpus luteum am Vitamin C reichsten. Kochen des reinen Vitamins wirkt zerstörend. In pflanzlichen und tierischen Geweben wirken gewisse Stabilisierungsfaktoren schützend. Sehr ungünstig ist das Kochen in Kupfer-, Eisen- oder Zinngefäßen. Der Hauptverlust geschieht durch Übergang von Vitamin C ins Kochwasser (25–60%). In Marmeladen sind noch 30–40% vorhanden.

Wegen seiner ausgezeichneten Wasserlöslichkeit wird Vitamin C meist quantitativ resorbiert. Der Gehalt im Blut schwankt erheblich in Abhängigkeit von der Größe der Zufuhr. Als Durchschnittswerte geben STEFF u. Mitarb. (Z) für den gesunden Erwachsenen 5,5–8 mg % an; von anderen Autoren werden höhere Werte (12–15 mg %) genannt. Für das Plasma liegen die Werte viel tiefer, 0,2–1,0 mg % [vgl. Tabelle bei LANG-RANKE (Z) S. 240]. Der Gehalt kann auch für Monate auf 0 absinken, ohne oder ehe es zu Skorbuterscheinungen kommt, so daß die Menge im Blut keine zuverlässigen diagnostischen Schlüsse erlaubt. Ein





Steigerung der Oxydation durch Ascorbinsäurezusatz Auch ließen sich Beziehungen zwischen Ascorbinsäuregehalt der Organe und Intensität von Gewebsoxydation und anaerober Glykolyse nicht nachweisen Eiweißspaltende Fermente wie Papan Arginase Kathepsin Phosphatase Tyrosinase Urease Polynucleotidase u a werden durch Vitamin C aktiviert Hemmend ist der Einfluß auf Amylasen In vitro beschleunigt es die Blutgerinnung (KURNAU) besonders bei Zusatz kleiner Eisenmengen vielleicht durch Aktivierung des Thrombins Von Beziehungen zu anderen Vitaminen sei der Antagonismus zum Vitamin A erwähnt (WENDT u SCHROEDER) Wichtig sind die Beziehungen zur Nebenniere Die Bildung der Corticosteroide scheint von C Vitamin Gegenwart abhängig zu sein Cortison und ACTH können Vitamin C dabei vertreten Vitamin C vermag die Pigmentierung beim M Addison herabzusetzen Die Resistenz gegenüber Infektionskrankheiten wird erhöht Toxine inaktiviert und Komplementtiter und Phagocytose gesteigert

Ferner ist Vitamin C ein allgemeiner Schutzstoff für alle Kollagensubstanzen des Organismus

Die Entstehungsweise der Ascorbinsäure in den Pflanzen ist ebensowenig geklärt wie ihr Abbau im Organismus

Toxische Wirkungen im Sinne einer Hypervitaminose rufen im allgemeinen selbst sehr große Dosen nicht hervor doch kommen vereinzelt bei Kindern (RIETSCHEL) und Erwachsenen unter diesen Umständen dyspeptische und nervöse Störungen (Unruhe Schlaflosigkeit) vor Ziemlich regelmäßig scheint eine Thrombocytose als Knochenmarksreiz sich einzustellen

Das klinische Bild des experimentellen Skorbut beim Meerschweinchen ist außerordentlich charakteristisch Es ist beherrscht von der hamorrhagischen Diathese mit ihren Blutungen hauptsächlich in Zahnfleisch, Haut und Muskulatur bedingt durch abnorme Capillarbruchigkeit Die Haut ist oft auch im Sinne einer Hyperkeratose verändert (Lichen scorbuticus)

Am Zahnfleisch entwickelt sich im Anschluß an die Blutungen zum Teil durch sekundäre Infektion eine Gingivitis die durch Sekundärinfektion der herabgesetzten Resistenz gegen Infektionen bei C Mangel Vorschub leistet und ulcerösen Charakter annehmen kann An den Knochen kommt es zu Epiphysenablosung und Blutungen ins Mark Die Follikel und Eizellen im Ovar werden zerstört und es fehlen die Corpora lutea Auch Blutungen in anderen Schleimhäuten als der Mundhöhle kommen vereinzelt vor Gesetzte Wunden heilen langsam und schlecht Bei jungen Tieren leidet die Bildung der Interzellularsubstanz und die Dentinbildung an den Zähnen Es fehlt die Anhaufung von Ascorbinsäure im heilenden und wachsenden Gewebe wie in der Norm Hinsichtlich der Symptologie des menschlichen Skorbut und anderer C Mangelerscheinungen sei auf das entsprechende Kapitel verwiesen

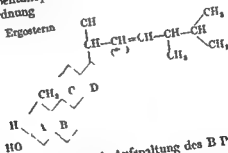
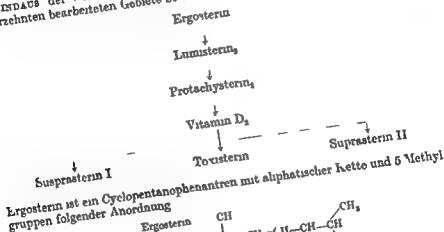
H VON EULER nimmt noch ein 2 Vitamin C an (C oder Vitamin J) da er fand daß vitaminfrei ernährte Meerschweinchen gegen Pneumokokkenkrankungen durch Zitronen und Apfelsinensaft weit besser geschützt werden als durch reine Ascorbinsäure Dieses hypothetische Vitamin soll sich vor allem in Zitronen schwarzen Johannis und Hollunderbeeren nicht aber in der Paprika finden Näheres über Chemie und Physiologie ist bisher nicht bekannt

## 1) Vitamin D (Antirachitische Vitamine)

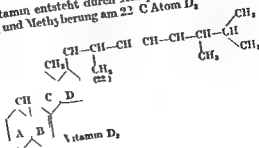
Die typische D Avitaminose die Rachitis ist so charakteristisch daß sie schon seit dem grauen Altertum bekannt ist Schon HIPPOKRATIS gab eine Schilderung die allerdings noch andere Knochenkrankungen mit enthielt Die erste exakte

# Vitamin D (Antirachitische Vitamin)

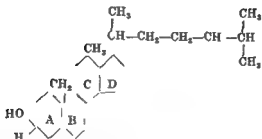
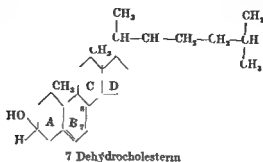
Beschreibung stammt von GLISSON (1640) Auch die Behandlung mit Lebertran und Butter ist schon lange bekannt Geschichtliches bei DE PUDDER (1946) 1912 äußerte HORKINS als erster die Vermutung daß die Rachitis eine Mangelkrankheit sei Den experimentellen Beweis für die Richtigkeit erbrachten MCCOLLUM (Z) und MELLANDY Sie fanden im Lebertran das fettlösliche Vitamin D das vom Vitamin A sich trennen läßt Aber es bedurfte noch jahrlanger intensiver Zusammenarbeit von Biologen Chemikern und Physikern bis es gelang das Vitamin D rein darzustellen und zu analysieren (vgl vor allem HESS WYDAUS und POHL) [Zusammenfassung über diese Untersuchung bei J THANNHAUSER (Z)] Es handelt sich bei Vitamin D um ein besonderes Sterin Ergosterin genannt das in kleinsten Mengen (zu etwa  $\frac{1}{10000}$ ) den gewöhnlichen Cholesterinen der Nahrungsmittel beigemischt ist Durch Bestrahlung mit Sonnen oder ultraviolettem Licht entsteht aus diesem Provitamin über und neben unwirksamen Zwischenprodukten das hochaktive Vitamin D<sub>2</sub> Calciferol genannt WYDAUS der wohl die größten Verdienste auf diesem ganzen von ihm seit Jahrzehnten bearbeiteten Gebiete besitzt gibt dafür folgendes Schema



Aus diesem Provitamin entsteht durch Aufspaltung des B Ringes Zutritt einer 4 Doppelbindung und Methylierung am 22 C Atom D<sub>2</sub>



Das *physiologische D Vitamin* ist das Vitamin D<sub>2</sub> das bei Bestrahlung von 7 Dehydrocholesterin durch Öffnung des B Ringes und Verlust eines H Atoms entsteht



**Vitamin D<sub>2</sub>** Die Umwandlung geschieht in der Haut durch Bestrahlung mit Sonne oder mit ultraviolettem Licht.

An antirachitischer Wirksamkeit sind D<sub>2</sub> und D<sub>3</sub> annähernd gleich wirksam letzteres beim Menschen wohl noch etwas überlegen

Es gibt auch noch D<sub>4</sub> und D<sub>5</sub> die weitere Bestrahlungsprodukte von Ergosterinabkömmlingen sind an antirachitischer Wirksamkeit stehen sie aber weit zurück besonders D<sub>4</sub>

Das gut und charakteristisch kristallisierende D<sub>2</sub> schmilzt bei 121° und ist gut löslich in Alkohol Äther Chloroform und Neutralfetten

*Hauptquellen der D Vitamine* sind Butter Milch Eigelb Kakao Pilze und vor allem Fischleberöle besonders vom Dorsch Der sogenannte Lebertran enthält 50—100 biol Einheiten pro Gramm Die von der internationalen Vitaminkonferenz aufgestellte *Einheit* entspricht der Menge Vitamin welche die antirachitische Wirksamkeit von 1 mg einer 0.01%igen Standardlösung von bestrahltem Ergosterin in Olivenöl besitzt 1 mg enthält mithin 0.1 Ergosterin oder 0.25 reines kristallinisches D<sub>2</sub> Die klinische Einheit entspricht 100 IE — Der Nachweis geschieht auf etwas komplizierte Weise biologisch bei Ratten die auf eine rachitogene Kost (Maz Weizenschrot Gelatine usw.) gesetzt sind oder colorimetrisch spektralanalytisch mit Ammontrichlorid das bei Gegenwart von Vitamin D eine Orangefärbung und eine Absorptionsbande bei 500 mμ ergibt Das in der Natur vorkommende Vitamin D ist fast ausschließlich D<sub>2</sub> nur in Lebewesen findet sich D<sub>3</sub> gespeichert in Leber Gehirn Thymus Lunge Nieren und Haut Die D Vitamine werden vom Darm aus normalerweise gut resorbiert allerdings nur in Gegenwart von Neutralfetten und Galle

Vitamin D hat eine *Allgemeinwirkung* im Stoffwechsel im Sinne einer Oxydationssteigerung die sich in einer Steigerung des Grundumsatzes in einer Katalasenzunahme und einer Milchsäureabgabe im Blute äußert Viel wichtiger

weil spezifisch sind aber die Wirkungen im Mineralhaushalt Vitamin D ist der große Regulator des für das Knochenwachstum und die Knochenbildung entscheidenden Calcium und Phosphorstoffwechsels

Das normale Kind scheidet 90% des aufgenommenen Calciums im Stuhl und eine kleine Menge im Harn aus. Letztere verschwindet bei D Mangel und die Ca Retention nimmt ab. In schweren Fällen kommt es zu einer negativen Ca Bilanz. Das gleiche gilt für den Phosphor dessen Ausscheidung im Urin dann allerdings zunimmt. Entsprechend verhalten sich die Konzentrationen im Blut. Eine Ca reiche und P arme rachitogene Diät für die E. S. McCOLLUM u. Mitarb. u. eine sehr zweckmäßige Zusammensetzung gegeben haben führt zu niedrigem Gehalt an anorganischem Phosphor im Blut und umgekehrt. D Zufuhr stellt dann die normalen Verhältnisse wieder her.

Eine große Rolle spielt bei diesen Vorgängen das Enzym Phosphatase. Wenn die Wirkungsweise im einzelnen auch noch nicht ganz aufgeklärt ist, so scheint doch soviel sicher zu sein, daß bei allen Knocheneinschmelzenden Prozessen und insbesondere auch bei Rachitis der Phosphatasegehalt des Blutserums ansteigt, meist schon vor röntgenologischen Veränderungen und vor Absinken der Serumphosphate.

Wichtig sind die Beziehungen zur Nebenschilddrüse. Sowohl Vitamin D wie Parathyreoidin steigern den Serumgehalt an Ca und P. Ihr Mangel senkt die Werte, die beim Nebenschilddrüsenhormon sich vor allem im Calciummangel und dem typischen Krankheitsbilde der Tetanie zu erkennen gibt. Während aber Vitamin D, die Calciumbilanz beeinflusst vor allem durch Steigerung der Darmresorption und Verhinderung der Wiederausscheidung durch den Darm und so als Hypercalcifikationsfaktor wirkt, ist bei zu großer Zufuhr von Parathyreoidin die Erhöhung des Kalkspiegels auf eine Entkalkung der Knochen zurückzuführen. Das Nebenschilddrüsenhormon ist also ein Decalcifikator, besonders im Knochensystem. Normalerweise besteht wahrscheinlich ein sehr feines Gleichgewicht in der Wirkung der beiden am Knochen antagonistisch wirkenden Faktoren, ohne daß der feinere Mechanismus bisher bekannt ist.

Wie wirkt D<sub>2</sub> bei der Knochenbildung? Den genauen chemischen und physikalisch-chemischen Vorgang kennen wir im einzelnen noch nicht. Sicher ist wohl, daß es den organischen Phosphor im Gewebe mobilisiert, in die anorganische Form umwandelt und so der Verbindung mit Calcium zur Knochenbildung den Weg ebnet. Auch in den Phosphorstoffwechsel des Muskels greift D offenbar ein, obwohl auch hier der Vorgang im einzelnen noch unbekannt ist (vgl. BICKVELL u. IRFSCOT (Z) 8 619).

Wie wirkt sich ein Vitamin D Mangel im Tierexperiment aus? Phosphor- und Kalkresorption im Darm sind deutlich herabgesetzt, infolgedessen sind auch die Konzentrationen dieser Stoffe in Blut, Lymphe und Geweben abnorm niedrig. Bemerkenswerterweise kommt es bei den Ratten bei D Mangel nicht unter allen Umständen zur Entstehung einer Rachitis, sondern nur bei einem falschen Mengenverhältnis von Calcium und Phosphor, d. h. einem zu großen Ca Überschuß in der Nahrung. Normalerweise soll Ca 1 : 1 sein. Das nicht zur Verwendung kommende Ca reißt den Phosphor, der hauptsächlich im Knochen steckt, an sich und wird als Calciumphosphat ausgeschieden.

Eigentümlicherweise ist bei der D Vitaminose der Sitz der Stoffwechselstörung nicht der Knochen selbst, da in gesundes Menschenserum eingelegter rachitischer Knochen normal verkalkt. D befördert die Resorption von Ca und Phosphor, wie Isotopenversuche zeigten. Es wird daher meist angenommen, daß die vermehrte Aufnahme von Kalk zu einer Erhöhung des Blutkalkspiegels und damit zu einer Herabsetzung der Aktivität der Nebenschilddrüsen führt, was

wiederum zu einer Herabsetzung der Phosphatausscheidung durch die Nieren Anlaß gibt [LANG RANKE (Z) S 245] Durch dieses Gleichgewicht zwischen Vitamin D und Nebenschilddrüsen wurden dem kindlichen Knochen die zur Verkalkung notwendigen Mineralien zugeführt

Vorläufig ist das nur eine Hypothese neben anderen die ich hier nicht aufzählen kann aber einer Hypothese die sehr viel für sich hat und wohl auch die meisten Anhänger besitzt

Vitamin D wird im Tierkörper rasch oxydiert und inaktiviert ohne daß man bisher die Umsetzungsprodukte kennt Bei Ratten und Mäusen sind 24 Std nach Injektion einer großen Dosis höchstens noch 30% der aktiven Substanz in den Organen nachweisbar

Das menschliche Blut enthält durchschnittlich 60—160 IE/100 cm<sup>3</sup> Diese Menge läßt sich durch reichliche Zufuhr bis auf 10000 IE und mehr steigern Die Speicherungsfähigkeit ist dabei enorm

Werden die beiden Mineralien Ca und P im richtigen Verhältnis zueinander reichlich gegeben so läßt sich bei bestimmten Tierarten nicht nur bei D Mangel eine Rachitis verhindern sondern sogar eine bereits bestehende ohne D<sub>3</sub> zur Ausheilung bringen

Beim Menschen tritt Rachitis auch bei einer an Ca und P gut ausbalancierten Kost auf wenn Vitamin D<sub>3</sub> fehlt Erstaunlicherweise können Mensch und Säugetier die Vorstufe des Vitamins das 7 Dehydrocholesterin bilden so daß nur noch die Aktivierung in der Haut durch die Sonne fehlt Von diesem Standpunkte aus wäre die Rachitis nur in bedingtem Sinne eine Avitaminose Dafür spricht auch die Tatsache daß Citronensäure das D Vitamin vollwertig ersetzen kann [Lit bei J KUHNAU (Z) S 410 1952]

Zur Erzeugung der experimentellen Rattenrachitis ist ein starker Calciumüberschuß wie ihn die rachitogene Kost von McCOLLUM mit 3% Calciumcarbonat enthält erforderlich

Die rachitische Mineralstoffwechselstörung führt zu einer röntgenologisch gut nachweisbaren Hemmung der Verkalkung zwischen Dia und Epiphyse Das unverkalkte Knochenknorpel Gewebe Osteoid genannt fängt an in den Lucken der Epiphysengrenze zu wuchern Die Folgen davon sind Erweichungen des Knorpelsystems mit den charakteristischen Knochenverbiegungen Auftreibungen an der Knorpelknochengrenze Zahndefekten usw Die Genese der menschlichen Rachitis ist wesentlich komplizierter (vgl ROMINGER) wenn auch die Symptomatologie sehr ähnlich ist Hinsichtlich der Darstellung dieser wichtigen Krankheit sei auf das Rachitis Kapitel verwiesen

Der Bedarf des Menschen an Vitamin D am besten in Form des Vigantols ist je nach Alter Körperzustand und Beanspruchung verschieden Säuglinge und Kinder brauchen täglich 400—800 IE oder 0 02 mg = 2 Tr Vigantol täglich Schwangere das Doppelte Als Optimum werden 0 05 mg = 5 Tr heute ziemlich allgemein angenommen Das National Research Council empfiehlt in seiner Revision von 1948 für gravide und stillende Frauen sowie für Kinder bis zu 20 Jahren gleichmäßig 400 IE Beim gesunden Erwachsenen unter normalen Lebensverhältnissen liegt kaum ein zatslicher Bedarf vor Die normale Nahrung enthält immer genügende D Mengen

Vitamin D ist das einzige Vitamin das in größeren Mengen toxisch wirkt Große Mengen führen bei Tier und Mensch zu einer ausgesprochenen Hyperitaminose Es kommt dabei zu einer Entkalkung des Knochens und zu einer Überschwemmung des Organismus mit Ca P und Phosphatase die teils zu großen Kalkausscheidungen mit Nierenschädigungen teils zu einer allgemeinen Calcinose der Organe führt Auch der Fettstoffwechsel ist gestört (Hypercholesterinämie mit Lipoid einlagerungen in Leber Inkretdrüsen und Arterien) Die Tiere nehmen stark an



stehen Hydrochinon und Phytinketten Derivate der letzteren bilden auch Bestandteile der Vitamine A und K des Chlorophylls Derivate des Vitamins E haben ähnliche Wirkung Unter 130 bis jetzt hergestellten Chromanderivaten und topherolähnlichen Substanzen haben nicht weniger als 40 Vitamin E Wirkung so daß im Gegensatz zu fast allen anderen Vitaminen von einer streng spezifischen Struktur nicht gesprochen werden kann

Zum Nachweis des Vitamins E dient in erster Linie der Rattentest Die Fertilisationsdosis ist die Mindestmenge deren Verfütterung bei virginellen jungen Ratten die 3—4 Monate vitamin  $\square$  frei ernährt wurden die Geburt normaler Jungen ermöglicht Eine solche Ratteneinheit entspricht 2—3 mg  $\alpha$  Tokopherol oder 5 mg  $\beta$  und  $\gamma$  Tokopherol Als internationale Einheit wurde auf der Londoner Vitaminkonferenz 1941 die Menge von 1 mg synthetischem d l  $\alpha$  Tokopherolacetat festgesetzt Sie entspricht der Fertilisationsdosis

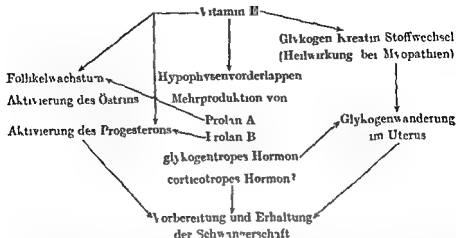
Auch chemische Methoden sind ausgearbeitet von denen die besonders empfindliche Fluoreszenzprobe (gelbgrüne Fluoreszenz des Phenacinderivats des Tokopherols) von KOFLER genannt sei

Hauptstaminquellen sind die Preßsöle von Weizen und Mais ferner Vollmehle von Weizen Pogggen und Hafer Pelativ E reich sind ferner von pflanzlichen Nahrungsmitteln Sojabohne Grunkohl Petersilie und Salate Von animalischen Stoffen stehen Hypophyse Nebennieren Nieren und Fleisch an der Spitze In weitem Abstände folgen Butter Milch Ei und Blut aber nur mit maximal 5 mg % Der Vitamin E Bedarf von Ratten und Kaninchen beträgt etwa 10 mg/kg beim Menschen kann er nur auf dem Umwege über den Tierbedarf annähernd berechnet werden Er wird auf 20—30 mg beim gesunden Erwachsenen geschätzt Diese Zahl erhöht sich wahrscheinlich auf etwa das Doppelte bei Gravidität Lactation und schwerer Körperarbeit angeblich auch bei starker Fettzufuhr Die gewöhnliche Nahrung enthält etwa 15 mg Vitamin E

Die Resorption im Darm die Gegenwart von Gallensaure erfordert ist ziemlich schlecht bei Vitamin E in pflanzlichen Nahrungsmitteln sogar nur 10—20%

Die Speicherung des resorbierten Tokopherols findet vor allem in Placenta Hypophysenvorderlappen (150—300 mg %) und Musculatur statt die wohl als quantitativ wichtigstes Depotorgan zu betrachten ist Das Blut enthält im Durchschnitt 0,90—1,20 mg % in der Schwangerschaft 1,8 mg % Der Harn ist frei von Vitamin E oder enthält bei sehr großen Zufuhren nur Spuren da das nicht benötigte Vitamin anscheinend im Organismus in noch unbekannter Weise abgebaut wird

Die biologischen Wirkungen vollziehen sich anscheinend auf dem Wege des Peizes des Hypophysenvorderlappens was daraus hervorgeht daß entsprechende Extrakte dieses Inkretdrüsenteils zahlreiche E Mangel Symptome beseitigen können und andererseits  $\alpha$  Tokopherol bei infantilen Tieren sexuelle Frühreife erzeugt (STAHLER) Die Wirkungen im einzelnen werden durch das nebenstehende Schema von STEFF KURNAU und SCHRODER (Z) sehr gut zur Darstellung gebracht obwohl es heute noch nicht sicher ist ob die Angaben der ersten Seite des Schemas alle zutreffen So hat G GAERTGENS neuerdings die Frage aufgeworfen ob das Vitamin E wirklich ein spezifisches Fruchtbarkeitsvitamin ist Im Gegensatz zu WINKLER und ATHANASIU kam er zu der Überzeugung ob Vitamin E nicht das Follikelhormon aktiviert und weder die Produktion des freien oder gebundenen Follikelhormons noch die Ausscheidung von Pregnan diol steigert Die Produktion von Gelbkörperhormon soll nicht beeinflußt werden Auch soll die Auswirkung des gonadotropen Hypophysen oder des choriongen Hormons nicht verändert werden



Eine Entscheidung in diesen wichtigen noch strittigen Punkten kann nur durch weitere Untersuchungen erbracht werden. Auf die großen Kontroversen hierüber und über verwandte Fragen kann hier nicht eingegangen werden (vgl. darüber die Verhandlungen der 3 europäischen Vitamin F Kongresse). Zum allergrößten Teil betreffen sie Tierversuche.

Die rechte Seite zeigt, daß die Wirkungen sich nicht nur auf die Genitalsphäre beziehen, sondern auch auf den gesamten Kohlenhydratstoffwechsel, besonders im Muskel, der ja die Hauptmenge des Vitamins enthält. Auch die Gesamtverbrennungen werden hier beeinflusst, indem der  $O_2$ -Verbrauch isolierter Muskeln von E-Mangel-Tieren erhöht ist und durch Vitaminzusatz wieder normalisiert wird. Bei E-Mangel-Tieren ist die Kreatinurie herabgesetzt und verschiedene Fermentsysteme werden gehemmt (Zusammenfassung bei S. MARKOFF).

Neuere Untersuchungen von OLCOTT MATILL u. Mitarb. [Lat. und Naheres bei J. KLEIN (41) S. 412ff.] sprechen dafür, daß das Vitamin E antioxidative Wirkungen besonders im Lipid- und Fettstoffwechsel entfaltet. So soll es die oxidative Zerstörung von ungesättigten Fettsäuren und Carotinoiden verhindern und dadurch Vitamin A sparend wirken. In das gleiche Gebiet gehört auch die Normalisierung des bei Vitamin F-Mangel gesteigerten  $O_2$ -Verbrauchs der Muskulatur.

Auch bei oxidativen Phosphorylierungsvorgängen, besonders im Muskelstoffwechsel des Muskels, spielt es eine große, recht komplizierte Rolle, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann (vgl. dazu J. KLEIN (41) S. 413ff., 10, 2).

Schließlich seien noch die Einwirkungen auf den Lipidstoffwechsel kurz erwähnt. F-Mangel führt zur Vermehrung des Cholesterins im Muskel auf Kosten des Gehalts im Gehirn. Tokopherol beseitigt diese Störungen und verhindert atherosklerotische Prozesse bei Tieren, die sehr lipoidreich ernährt wurden.

Auch beim Menschen lassen sich Einwirkungen feststellen, zwar nicht bei Mangelzuständen, die es hier nicht gibt, wohl aber bei Zufuhr größerer Mengen von Tokopherol. So sieht BERGMANN HENSEN mäßige, wenn auch nicht sehr Senkungen des Cholesterins bei längerer Zufuhr von Ephenal und zwar als Spätwirkung. In etwa der Hälfte der Fälle kam es auch zu einer Senkung der spezifischen dynamischen Wirkung nach Fleischzufuhr. Erscheinungen, die merkwürdigerweise sonst als Ausdruck einer hypophysären Insuffizienz auftreten. Parenterale Darreichung von Vitamin F allerdings in geringerer Menge zeigte diese Einwirkungen



nicht Nach KUHN u SCHWARZ hat Vitamin E auch eine Schutzwirkung für die Leber indem es bei Ratten bei denen durch Eiweißfütterung (Casein Hefe sowie Lebertran und Vitamin A) schwere Leberschaden gesetzt waren diese beseitigt oder verhindert

Von E Mangel betroffen sind alle vom Mesoderm abgeleiteten Gewebe (S MARKEES) Er äußert sich im Kohlenhydratstoffwechsel des Muskels außer dem vermehrten O Verbrauch in vermehrter Brenztraubensäurebildung einer Glykogenverarmung gesteigertem Zerfall der Kreatinphosphorsäure die zur Kreatinurie sowie Verschlechterung der Wirkung essentieller Fettsäuren und der Ablagerung von Körperfett schließlich auch zur Verschlechterung der Vitamin A Speicherung führt Da der Hypophysenvorderlappen auch ein thyreotropes Hormon enthält so ist es verständlich daß der E Mangel eine verminderte Tätigkeit der Schilddrüse eventuell mit Hypoplasie bei großen Dosen sogar mit Struma und Kretinismus zur Folge haben kann

Die klinischen Ausfallerscheinungen bei E Mangel Tieren äußern sich naturgemäß in den 2 Sphären in die das Vitamin normalerweise eingreift Sexualvorgänge und Muskelfunktion Sie sind bei den einzelnen Tierarten (Ratte Maus Meerschweinchen Kaninchen Hund und Huhn) etwas verschieden am stärksten und am besten studiert bei der Ratte Beim Weibchen verläuft die 1 Schwangerschaft meist noch normal aber die Aufzucht der Jungen leidet sie werden z T aufgefressen bei der 2 kommt es etwa in der Mitte der Schwangerschaft zum Abort bei der 3 zur Resorption der Feten Die Konzeptionsfähigkeit bleibt stets erhalten Tokopherol hilft nur in den ersten Tagen dann kommt es zu irreversiblen Veränderungen

Beim männlichen Tiere setzen schwerste Veränderungen in Hoden (Atrophie von Spermatogonien und Spermatocysten mit Degeneration der Spermien) Nebenhoden und Prostata mit Potenzverlust ein

Sehr bemerkenswert sind die neuromuskulären Ausfallerscheinungen in Gestalt von Degenerationen fast des gesamten Strangsystems des Rückenmarks und der austretenden Wurzeln Die Folge sind hochgradige Schwache Ataxie Lahmungen verschiedenster Art und Sensibilitätsstörungen beonders an der unteren Extremität die oft auch bei den Jungen nachweisbar sind Alle diese dystrophischen Erscheinungen die übrigens nicht immer gefunden werden sind durch Zufuhr von Vitamin E meist reparabel wenn auch nicht bei allen Tieren Einguter Indikator für die Schwere der Muskelschädigung ist die Stärke der Kreatinurie

Es ist verständlich daß diese typischen Ausfallerscheinungen bei Tieren Veranlassung gaben nicht nur bei Sexualstörungen und neuromuskulären Erkrankungen von Tieren verschiedenster Art (Huhn Pferd Kuh Schwein usw) Vitamin E zu verwenden sondern auch beim Menschen

In der Sexuelsphäre ist das Hauptindikationsgebiet der habituelle Abort der an und für sich sicher keine E Hypovitaminose ist da er von der Ernährung weitgehend unabhängig ist

Die Erfahrungen der verschiedensten Autoren (Lat bei STEFF u Mitarb (Z)) sind ganz überwiegend sehr günstig besonders in der Kombination von Tokopherol und Progesteron Die Sterilität von Männern und Frauen läßt sich leider durch das Antisterilitätsvitamin nicht überzeugend beeinflussen Widersprechend sind die Angaben bei weiblichen Cyclusstörungen Klimakterium (PERLOFF MCLAREN KAVINOKY u a) und Schwangerschaftsbeschwerden Störungen der Milchsekretion und Vaginalpruritus Die Verwendung als Leberschutz und Heilungstherapie auf Grund der erwähnten Tierversuche von KUHN u SCHWARZ steckt noch in ihren Anfängen

Auf neuromuskularem Gebiete hat man  $\sigma$  Tokopherol ungefähr bei allen Muskel- und Nervenkrankheiten versucht. Besonders erwähnt seien amyotrophische Lateralsklerose postdiphtherische Neuritis Muskeldystrophie Muskelatrophie Myotonie ja selbst Muskelrheumatismus. Die Angaben über die Erfolge sind sehr widersprechend und weitgehend von der Kritik der Beobachter abhängig. Ich selbst habe ebensowenig wie SRIES (Z) der über die amerikanischen Erfahrungen berichtet etwas Überzeugendes bisher gesehen aber irgend etwas Abschließendes läßt sich heute noch nicht sagen.

Das gleiche gilt hinsichtlich Zahn-, Augen- und Ohrenkrankungen. SHUTE u. Mitarb. berichteten kürzlich auch über günstige Erfolge bei Kreislauferkrankungen (Thrombosen, Ulcera cruris, Gangrän, Buerger'sche Krankheit, Claudicatio intermittens). Vitamin E ist weitgehend aber nicht völlig *ungiftig*. Im Gegensatz zu Tieren können sehr große Mengen (das Zehnfache der therapeutischen Dosis) bei der Frau Störungen der Ovarialfunktion und der Menses infolge Einschränkung der Hormonproduktion hervorrufen: beim Manne Oligospermie und Azospermie.

Vitamin E Präparate sind Ephynal (Hoffmann-La Roche), Evion (E. Merck), beide enthalten 10 mg bzw. 50 mg Tokopherolacetat in Tabletten oder 30 mg in öliger Lösung in Ampullen.

Nach SCHWARZ ist Vitamin E hinsichtlich der Leberwirkung 5mal so stark oral wie parenteral. Schließlich sei noch erwähnt, daß indische Untersucher (SANYAL) neuerdings (1952) glauben, im Öl aus der Hülsefrucht Matar (*Pisum sativum*) ein Antivitamin E gefunden zu haben.

## h) Vitamin K (antihämorrhagisches Vitamin, Koagulationsvitamin)

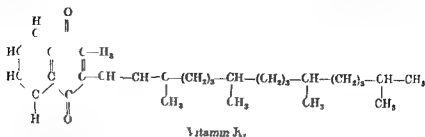
Ärzten und vor allem Chirurgen ist schon lange die traurige Erfahrung bekannt, daß manche Kranke mit Gelbsucht und anderen Leberschädigungen vor allem bei Gallenstauungen schwere, nicht einflußbare Blutungen in Haut und Schleimhäuten, die schließlich zum Tode führen, bekommen.

Für das große Verdienst des dänischen Forschers H. DAM (1930), daß es ihm gelang, durch eine lipoidfreie Diät bei frisch ausgebrüteten Küken das gleiche Krankheitsbild wie beim Menschen zu erzeugen und damit den Beweis zu erbringen, daß hier eine Mangelkrankheit vorliegt. Einige Jahre später führten SCHÖNHEYDER und unabhängig und gleichzeitig amerikanische Forscher den Nachweis, daß der fettlösliche Mangelstoff in Gras und grünen Blättern enthalten ist. Sie nannten ihn antihämorrhagisches Vitamin oder Vitamin K (= Koagulationsvitamin). [(DAM) Zusammenfassungen bei IMQUIST, BUTT u. SNELL, DOISEY u. Mitarb., KOLLER u. RIEGEL]. Bei Säugetieren schlugen Versuche mit Vitamin K freier Kost fehl, da wie DAM (1937) zeigte, die Tiere zwar selbst kein Vitamin bilden können, wohl aber ihre Darmbakterien, die es ihnen in genügender Menge zur Verfügung stellen.

KARRER und DOISEY (Z) gelang dann die Extraktion und Fein Darstellung des wirksamen Diätfaktors aus Luzernen (Alfa Alfa Heu). Es handelt sich um 2 sehr ähnliche, kristallinisch erstarrende, hellgelbe Öle, die in Wasser unlöslich, in Alkohol schwer löslich, in Äther, Benzin und Benzol sowie Fetten gut löslich sind,  $K_1$  und  $K_2$ .

$K_1$  hat die Bruttoformel  $C_{41}H_{74}O_2$ ,  $K_2$  diejenige  $C_{41}H_{76}O$ . Beide sind Phytolnaphthochinone mit verschiedenen langen Seitenketten und unterschiedlicher Zahl der Methylgruppen in die en-

Die Konstitutionsformel für  $K_1$  (das 2 Methyl 3 phytyl 1 4 Naphthochinon) ist folgende



$K_1$  ist ein gelbes viscoses Öl gut löslich in Ölen schwer löslich in Alkohol unlöslich in Wasser lichtempfindlich und unbeständig  $K_2$  hat eine Phytylkette die 7  $CH_2$  und 2 Methylgruppen mehr enthält als  $K_1$ . Auch andere Methylnaphthochinone ( $K_3$ ) sowie die Reduktionsprodukte der Naphthochinone die sogenannten Hydrochinone ( $K_4$ ) ja einige ihnen nahestehende Naphthaline ( $K_5$  und  $K_6$ ) haben wenn auch etwas schwächer Vitaminecharakter so daß den K Vitaminen ähnlich wie beim Vitamin E das ihnen in mancher Beziehung chemisch nahesteht keine streng spezifische Struktur zukommt. Im ganzen sind bisher 72 Substanzen mit allerdings sehr verschieden starker Vitamin K Wirkung gefunden. Nicht einmal die lange Phytylkette ist erforderlich. Die Synthese des  $K_1$  gelang zuerst unabhängig voneinander DOISY u Mitarbeiter sowie FIESER (Lit bei DOISY).

Zur biologischen Bestimmung eignet sich am besten der ANSBACHER Test. Eine ANSBACHER Einheit ist die kleinste Menge K Präparat welche bei jungen Hühnern die nach 12–15 tägiger K freier Kost eben Blutungen bekommen wieder eine normale Blutgerinnungszeit (6 min) herbeiführt.

Etwas komplizierter aber zuverlässiger ist der heute meist verwendete Tagetest von DAM GLAVIN (DGE). 20 DGE entsprechen 1 ANSBACHER Einheit. 1 DGE 0,093  $\gamma$   $K_1$  oder 0,14  $\gamma$   $K_2$  oder 0,03  $\gamma$   $K_3$  oder 0,06  $\gamma$   $K_4$  Acetat. Der chemische Nachweis geschieht colorimetrisch mit salzsaurem Dinitrophenylhydracin das mit Ammoniak eine Grünfärbung ergibt.

Hauptvitaminquellen sind Luzerne, Spinat, Sojaerbsen und Hagebutten. Grünholz und Blätter von Blumenkohl. Nur grüne Pflanzenteile enthalten Vitamin K, das offenbar ebenso wie das in mancher Beziehung (Phytylgruppe) nahestehende Chlorophyll zu seiner Bildung Licht erfordert.

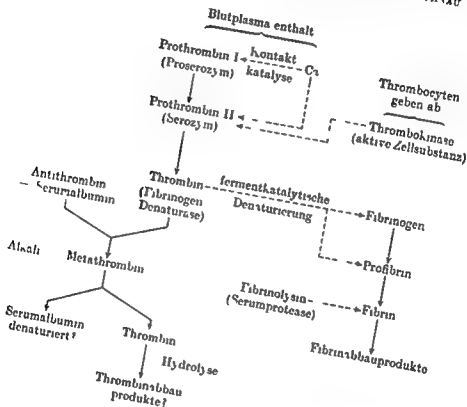
Der Vitamin K Gehalt tierischer Organe (Nebenmilch, Leber, Muskulatur und Milch) ist mit etwa 15–20 DGE ziemlich gering, so daß eine stärkere Speicherung nicht stattfindet und der vorhandene Vorrat schon nach etwa 8 Tagen erschöpft ist.

Der K Bedarf des Menschen läßt sich nur indirekt bei cholestischen Blutungen ermitteln, da ihn wie schon erwähnt normalerweise die Darmbakterien decken. Als prophylaktische Dosis gelten 5 mg, als kurative 20–30 mg  $K_1$ , der Bedarf bei Neugeborenen ist etwa 2–5 mg täglich.

Die natürlichen K Vitamine sind völlig ungiftig. Die synthetischen Präparate machen in hohen Dosen (etwa 200 mg/kg) Erbrechen und Phosphoryrinurie, in noch größeren Methämoglobinbildung, Anämie und Krämpfe. Da bei den im Handel befindlichen Präparaten toxische und therapeutische Dosen weit auseinander liegen, so lassen sich Vergiftungen mit Leichtigkeit vermeiden.

Das Vitamin K ist soweit wir bisher orientiert sind neben Vitamin P das einzige Vitamin, das keine Allgemeinwirkung im Stoffwechsel entfaltet, sondern nur eine

ganz eng umschriebene Aufgabe im Blutgerinnungsvorgang hat F<sub>2</sub> besorgt die normale Bildung des Prothrombins eines wasserlöslichen Glykoproteids der Vorstufe des Gerinnungsfermentes in der Leber. Der Blutgerinnungsorganismus ist ein außerordentlich komplizierter Prozeß der in seinen einzelnen Stadien noch nicht restlos aufgeklärt ist. WOHLISCH einer der besten Kenner der Materie gibt dafür in seiner letzten großen Zusammenfassung die z. T. wohl schon in einzelnen Punkten überholt ist (vgl. dazu KLEINAU 1932 S. 401) folgendes Schema



Prothrombin I ist nach BOEDT [1] die ganze Frage bei F. WOHLISCH und J. KLEINAU (2) die weniger reaktion fähige Form des Prothrombins im stromen den Blute. Prothrombin II die reaktionsfähigere im Serum. Da das Blut bereits fertiges Prothrombin enthält muß der Angriffspunkt des Vitamin K am Bildungs ort also in der Hauptsache wenn nicht ausschließlich in der Leber gelegen sein wobei es bemerkenswert ist daß die Leber nur relativ wenig K enthält jedenfalls die Fermentstufe nicht speichert. Ob auch die Muskulatur Prothrombin bilden kann ist fraglich die Milz kann es anscheinend nicht. Voraussetzung für die Prothrombinbildung ist die Intaktheit der Leber da bei schweren Leberinsuffizienzen auch Vitamin K nicht helfen kann. Die chemische

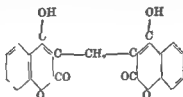
Wirkungsweise des Vitamins K ist noch unbekannt Es ist dabei von ALMQUIST u KLOSE an eine Oxydation von SH Gruppen zu S S Gruppen gedacht die bei der Bildung von Fibrinogen zu Fibrin eine Rolle spielen sollen

Neben der Wirkung auf die Prothrombinbildung bestehen noch andere Einflüsse von K auf Blutprozesse die Petral tion des Blutkuchens wird gefordert die Fibrinolyse gehemmt die Blutungszeit verkürzt die Komplementbildung angeregt Auch Eingriffe in die serologische Struktur werden angegeben Vitamin K ist identisch mit einem Bestandteil des Komplementes wahrscheinlich der Komponente C In der Leber findet sich ein prothrombinabbauendes katheptisches Ferment dessen Wirksamkeit durch Vitamin K gehemmt wird so daß dadurch die Prothrombinsynthese gefordert wird Die Tatsache daß Vitamin K bei menschlichen Hypertonien häufiger blutdrucksenkend wirkt [Lit bei J KUNYAU (Z I) S 402 1952] spricht dafür daß hier noch ein weiterer bisher unbekannter Effekt dieses Vitamins vorliegt dessen Wirkungsmechanismus noch unklar und umstritten ist

Zum Studium der Ausfallerscheinungen eignen sich gut nur die Vogel bei K freier Diät oder Säugetiere und Mensch mit Gallenfistel oder Choledochusligatur bzw Verschluss Säuglinge haben in den ersten Lebenstagen wegen Fehlens einer Darmflora einen verminderten Prothrombingehalt und sind dadurch manchmal gefährdet

Die Mangelsymptome sind stets die gleichen Blutungen in Haut und Schleimhäuten Anämie und Herabsetzung des Prothrombingehaltes im Blut Das Prothrombin kann nur langsam durch die Thrombokinase in Thrombin umgewandelt werden Die Blutgerinnung wird dabei meist aber nicht regelmäßig und gesetzmäßig verzögert die Blutungszeit im Gegensatz zu der P Avitaminose nur selten verändert Der Prothrombingehalt des Blutes ist ein guter Gradmesser für Vorhandensein und Stärke einer K Avitaminose Er läßt sich nach der Gerinnungsmethode von QUICK KOLLER (KOLLER u FUHRMANN KOLLER) exakt bestimmen Die normale Prothrombinzeit beträgt im Mittel 14 sec

Ein Antagonist des Vitamins K ist das aus feuchtem Kleeheu gewonnene Dicumarol das die prothrombinbildende Leberfunktion schädigt und dadurch die Gerinnung verzögert Die Strukturformel ist folgende



Dicumarol

Dicumarol ist reichlich im Süßklee enthalten Man wurde auf diesen Stoff dadurch aufmerksam daß bei Pindern die sehr viel Süßklee fressen Hamorrhagien auftreten können

Dicumarol wird heute in steigendem Maße und mit gutem Erfolge zur Thrombosebekämpfung besonders in chirurgischen Kliniken verwandt

Die K Avitaminosen beim Menschen sowie geeignete Präparate werden erst später abgehandelt (vgl Avitaminose Kapitel) Erwähnt sei an dieser Stelle noch daß die Vitamin K Therapie abgesehen von Skorbut bei allen hamorrhagischen Diathesen gleichgültig welcher Art und Genese angewandt wird Erfolge wurden z T gesehen sind aber von anderen Seiten bestritten so daß ein Urteil heute noch nicht möglich ist Ich selber sah nie Überzeugendes

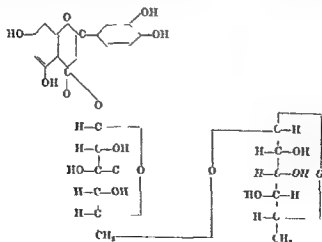
## 1) Vitamin P (Permeabilitätsvitamin, Citrin)

Die Beobachtung daß Citronensaft und Vitamin C-reiche Paprikapreparate bei der Behandlung hamorrhagischer Diathesen starker wirken als das reine Vitamin C veranlaßte 1936 ST. GYÖRGYI den Entdecker des Vitamins C zu der Annahme daß in den genannten Naturstoffen noch ein unbekannter vielleicht für die normale Capillarundurchlässigkeit maßgebender Wirkstoff enthalten sein müsse. Bald darauf gewannen ST. GYÖRGYI u. Mitarb. aus Paprika und Citronen einen derartigen Stoff in Kristallform und gaben ihm den Namen Vitamin P (= Permeabilitätsvitamin) oder wegen seiner Herkunfts- und Farbe den Namen Citrin. Dieser neue Diathefaktor der anscheinend fast überall mit dem Vitamin C gemeinsam vorkommt und in seiner Wirkung mit ihm gekoppelt ist hat auch für den Menschen große Bedeutung. Seine Lebensnotwendigkeit ist allerdings noch nicht bewiesen da bisher eine P-Avitaminose noch nicht beobachtet wurde.

Vitamin P ist ein Gemisch von mehreren Flavonolglykosiden. Dem Hesperidin der Hauptmenge dem Eriodictin drittens dem Flavonolglykosid Quercitrin und schließlich Phloretin einem Trioxyflavanon. Hesperidin mit der Bruttoformel  $C_{28}H_{34}O_{15}$  ist seiner Struktur nach ein sehr kompliziert aufgebautes Hesperidinrutosid mit 3 Ringen und 2 Kohlenhydratgruppen.

Eriodictin mit der Bruttoformel  $C_{21}H_{24}O_{10}$  steht ihm chemisch sehr nahe. Es ist ein Eriodictyol-1-rhamnosid mit nur einer Kohlenhydratgruppe. Während Hesperidin fast nur in verdünnten Säuren und Laugen löslich ist ist Eriodictin leicht löslich in Wasser, Alkohol und Aceton. Beide sind optisch aktiv und geben mit Eisenchlorid eine Grünfärbung. Beide Stoffe sind auch synthetisch hergestellt. Sowohl Hesperidin wie Eriodictin sind nach S. ZILVA u. a. nicht permeabilitätswirksam. Wohl aber gilt das für das Rutin (Quercitrinrutosid) das dem Eriodictin nahesteht (Zusammenfassung bei J. KÜHNAU, H. KÜCHENMEISTER und G. KUSCHINSKY).

Die recht komplizierte Strukturformel ist folgende:



Rutin (Quercitrinrutosid)

Als Testobjekt dient nach KUSCHINSKY die Beeinflussung der Ödembildung bei künstlicher Durchströmung der hinteren Extremität von Froschen und Mäusen.

Die Wirkungsweise ist bisher unbekannt ebenso wie der rasche Abbau im Organismus. Ferner ist es ungewiß, ob das Rutin das physiologische Vitamin P ist.

Die therapeutischen Dosen beim Menschen sind 60—400 mg; die ersten Autoren gaben nur 60—120 mg.

Präparate sind Rutin (Merck), Ruticalcon (mit Calcium, Vitamin C und D), Putimion (Tablette mit 20—50 mg und Ampullen und Suppositorien mit 100 bis 200 mg), Rutinchin Dragees (mit Rutin, Chinin, Dimethylaminophenazon und Vitamin C).

Als vorläufige Einheiten (P.U. = provisional unit) gilt ein Milligramm eines bestimmten Citrinkonzentrates (WSP). 1 g rekristallisiertes Hesperidin entspricht 100 P.U.

Ob die beiden Glykoside (Hesperidin und Eriodictin) mit dem natürlich vorkommenden Vitamin P identisch sind, ist fraglich, da aus schwarzen Johannisbeeren und Hagebutten P-wirksame Substanzen isoliert werden konnten, die das reine Citrin im biologischen Effekt übertreffen.

Vitamin P ist in der Pflanzenwelt weit verbreitet und findet sich vor allem in den Schalen von Zitronen, Orangen, Pommeranzen und Grapefruits, ferner in schwarzen Johannisbeeren, Hagebutten, grünen Blättern (Spinat, Salat, Grünkohl) und den meisten einheimischen Teesorten. Tierische Organe enthalten nur sehr wenig.

Der P-Bedarf des Menschen, dessen Notwendigkeit für den Menschen bisher noch nicht sicher bewiesen ist, wird von SZENT GYORGYI auf etwa 30 mg i.v. geschätzt. Zur Heilung von Mangelzuständen sind 10fach höhere Dosen erforderlich. Da Citrin gegen äußere Einwirkungen sehr widerstandsfähig ist, durften die notwendigen Mengen selbst bei knapper Ernährung in der Nahrung stets vorhanden sein. Präparate sind Citrin, Bayer (I.G. Farben) in Dragees und Ampullen zu 25 mg) u. P-Vitamin, Nordmark (Nordmarkwerke Hamburg). Auch das Kombinationspräparat Provit der I.G. Farbwerke enthält neben Vitamin B<sub>1</sub> und C 5 mg Citrin.

Die Physiologie des Vitamins P ist noch nicht genügend erforscht. Alles spricht dafür, daß es in erster Linie die normale Dichte der Capillärwand besorgt. Da der Vitaminbegriff nicht erfüllt ist, schlägt KUHNAU vor, vorläufig lieber von Permeabilitätsfaktoren zu sprechen. Die Blutungszeit wird nach Beobachtungen von DECKER an meiner früheren Klinik verkürzt, die Thrombozytenzahl erhöht. Der Einfluß auf die Gerinnungszeit ist noch umstritten. Die Nierenausscheidungsschwelle für Vitamin C wird durch Citrin erhöht, was wohl auf eine gewisse Capillärabdichtung zurückzuführen ist. Auch Kreislaufwirkungen sind bei etwas größeren Dosen beschrieben worden (Besserung der Herztatigkeit, Blutdrucksenkung, Diureseverstärkung usw.) vgl. zuletzt F. LANG (1936).

Der tierische Organismus enthält Citrin in Eiweißbindung. Schon im Reagenzglas mit Serum findet eine solche statt. Nur ein kleiner Teil des eingeführten Vitamins P wird vom Körper verwandt und zwar ohne vorherige Speicherung. 70—80% gehen durch den Harn verloren. Der Rest erscheint mit der Galle im Darm und wird von hier aus zu 70% wieder rückresorbiert.

Für die experimentelle P-Avitaminose bei Ratten, den günstigsten Objekten, da sie kein Vitamin C benötigen, Kaninchen und Meerschweinchen ist die herabgesetzte Capillärresistenz und Capillärdurchlässigkeit für Eiweiß im Sinne der serösen Entzündung von EPPINGER charakteristisch. Sie können mit besonderen Methoden bestimmt werden. Zu Blutungen kommt es gewöhnlich erst beim Zutreten weiterer Schädigungen wie Vitamin C-Mangel, Infektionen und Intoxikationen, Traumen usw.

Ähnlich wie Vitamin K ist Vitamin P bei allen Formen hamorrhagischer Diathese ja sogar bei Blutungen jeglicher Art therapeutisch zur Anwendung gebracht worden. Theoretisch erschienen am geeignetsten die vascular bedingten athrombopenischen Purpurformen (M. SCHÖNLEIN, HENOCK, GLANZMANN) ferner alimentare und toxisch infektiöse Formen. Bei diesen Krankheiten sind auch bisher ziemlich übereinstimmend die besten Erfolge zu verzeichnen. Auch thrombopenische Purpuraformen und Hamophilie werden manchmal günstig beeinflusst.

Sehr bemerkenswert ist der Blutstillungseffekt bei Blutungen aller Art (Magen, Darm, Lungen, Genitalien, Zahnfleisch, Blasen, Nieren, Netzhaut usw. Blutungen) der von einzelnen Autoren beschrieben worden ist. Am besten eignen sich parenchymatöse Blutungen aus Capillaren und ganz kleinen Gefäßen. Bei parenchymatöser Nephritis habe ich persönlich nur geringe Einflüsse gesehen. Ein besonders günstiges Wirkungsfeld scheint die kindliche Pachymeningosis haemorrhagica interna zu sein.

Auch bei chronischen Arthritiden und Arthrosen hat man mit einem gewissen Erfolge Citrin gegeben.

### k) Fragliche Vitamine

Am Schluß der auf S. 82/83 abgedruckten neuen Vitamintabelle von STEFF u. Mitarb. (7) 7 Aufl. finden sich 6 exogene Wirkstoffe, deren Vitamincharakter nicht gesichert ist, zusammengestellt. In diese Gruppe gehört wohl auch das S. 114 erwähnte 2. Vitamin C ( $C_2$  oder Vitamin J) von H. von EULER, das besonderen Schutz gegen Pneumokokkenkrankungen bei Meerschweinchen verleihen soll.

Allen diesen fraglichen Vitaminen ist gemeinsam, daß falls es sich überhaupt um Vitamine handelt, sie nur für einzelne Tierarten gelten. Nichts spricht bisher dafür, daß sie auch für den Menschen von irgendeiner Bedeutung sind. Höchstens für den Faktor S, kame das in Betracht, vielleicht auch für das Vitamin T von GORTSCH (1945), das ein Gemisch von Vitamin B<sub>1</sub>, D, soxytrophiden, Lactobacillus vulgaricus Faktor und Folsäure darstellt und bei menschlichen Frühgeburten und Säuglingen oft günstig wirken soll (LANGEFELD, LOTOWICZ, BERGER, BÜHL, ULICH u. a.). Vitamin T GORTSCH wird von der Pharmacoll GmbH, Raubling (Obb.) hergestellt. Angesichts der Bedeutungslosigkeit für den Menschen kann ich auf die Besprechung dieser fraglichen Wirkstoffe von Vitamincharakter verzichten. Anhangsweise sei noch erwähnt, daß KOLLATH in den letzten Jahren behauptet hat, daß für die Wirksamkeit der Vitamine abgesehen von der B-Gruppe gewisse hitzebeständige tierische Wachstumsstoffe von ihm Autone genannt, erforderlich seien. Fehlen sie, so kommt es angeblich zu vorzeitiger Überalterung und Atrophie der Gewebe (Mesotrophie). Da vorläufig die Frage der Autone noch unstritten und ungeklärt ist, soll sie an dieser Stelle nicht weiter behandelt werden.

### l) Zusammenfassung der Beziehungen der Vitamine untereinander, zu den Hormonen und Enzymen sowie zu den Nährstoffen

Überblickt man den gegenwertigen Stand der Vitaminforschung, so ist man überrascht über die Fülle von Entdeckungen biologischen und chemischen Charakters, die in wenigen Jahrzehnten auf diesem neuen Gebiete der Ernährung gemacht worden sind. Es ist als wenn hinter dem Vordergrund der klassischen Stoffwechselphysiologie die sich nur mit den Hauptnährstoffen befaßte, ein Vorhang zurückgezogen wurde, der den Einblick in einen ungeheuer komplizierten, in seinen einzelnen Teilen funktionell aufeinanderabgestimmten Mechanismus im Hintergrund gestattet, der erst die Vorgänge im Vordergrund ermöglicht und verständlich



macht Bei einer normalen ausreichenden Ernährung konnte dieser nicht in die Erscheinung treten weil sie die nötigen Mengen Vitamine enthält oder die Darmbakterien sie liefern Das war erst möglich sobald Mangelerscheinungen in Krankheiten auftraten Wir kennen heute die wichtigsten vielleicht sogar alle Vitamine und können sie zu therapeutischen Zwecken zum größten Teil auch chemisch darstellen und synthetisieren So ist eine Ersatztherapie großen Ausmaßes geschaffen die vor allem da einsetzt wo die Nahrungszufuhr bzw Nahrungsresorption quantitativ oder qualitativ unzureichend wird und zu Krankheitserscheinungen führt Sie zeigt aber auch wie die Ernährung bis ins einzelste richtig zu gestalten ist um Mangelerscheinungen zu verhindern

Aber nicht nur die ärztliche Praxis sondern auch unsere biologischen Einblicke in die normalen und krankhaften Lebensvorgänge haben damit eine ungeheure früber nicht gekannte Bereicherung erfahren

Das einzelne Vitamin spielt nirgendwo eine isolierte Rolle jedes ist in seiner Wirkung von dem anderen abhängig und Erscheinungsvorgänge die früber getrennt erschienen Hormone und Fermente gliedern sich in unlösbarer Abhängigkeit voneinander in die vitaminischen Tatsachen die z T schon erwähnt wurden sollen

Nur ein paar der wichtigsten Tatsachen die z T schon erwähnt wurden sollen hier nochmals zusammengestellt werden

Wie auf dem Gebiete der inneren Sekretion und des Nervensystems gibt es auch bei den Vitaminen in mancher Beziehung Synergisten und Antagonisten wenn auch vielleicht nicht in der scharfen Ausprägung und so einwandfrei nachweisbar wie dort Im normalen Leben sind sie nicht zu fassen wann wir auch annehmen mochten daß die Vorgänge sich dabei ähnlich abspielen wie in den Experimenten die wir zu ihrer Klärung mit meist unphysiologischen Versuchsanordnungen anstellen müssen Gerade dieser besondere aber wohl nicht vermeidbare Charakter der wertiger Versuche hat einen so ausgezeichneten Kenner der Materie wie SCHÖTTER veranlaßt einen Vitaminsyn und antagonismus für unbewiesen zu halten

Aber auf dem Gebiete der Avitaminosen und ihrer Behandlung tritt er oft so deutlich in die Erscheinung daß er m E jedenfalls hier nicht geleugnet werden kann Erst die Störungen des gesunden Gleichgewichtes lassen die Kräfte erkennen die es normalerweise herstellen und aufrechterhalten Ein solches Gleichgewicht besteht z T schon in einzelnen Nahrungsmitteln selbst Das gilt vor allem für den Lebertran [STEFF (2)] aber auch für die Hefe sowie viele Obst- und Gemüsesorten die es wahrscheinlich genau so brauchen wie der tierische und menschliche Organismus

Hier ist es der Antagonismus von Vitamin C und A den Hauptvitaminen die in ihnen enthalten sind ergibt sich in den unterschiedlichen Ergebnissen vergleichen der biologischer und chemischer Vitamin Analysen zu erkennen für die STEFF (2) Mitab (2) eine sehr instruktive Tabelle geben Die chemisch gewonnenen Werte für Vitamin C sind durchgehend weit höher als die biologisch au getesteten

Das beste Beispiel für einen Synergismus der Vitamine geben die Wirkstoffe des B Komplexes die nur gemeinsam ihre optimale Wirkung entfalten Das gleiche gilt für das Zusammenwirken von Pellagrachutzstoff und Vitamin H<sub>1</sub> Nur selten ist der Synergismus wie in diesen Fällen ein totaler d h erstreckt sich auf alle Funktionen Meist ist er nur eingeteilter gegenüber einem oder mehreren bestimmten Vorgängen So sind Vitamin C und B Acetylcholin und Nicotinsäure im allgemeinen keine Synergisten wohl aber gilt dies hinsichtlich der hypoglykämischen Wirkung des Insulins Auch Vitamin E und A verhalten sich synergistisch ferner Aneurin und Nicotinsäure hinsichtlich ihrer vegetativen und Gefäßwirkungen sowie Aneurin und Nicotinsäure in der Pellagrabekämpfung



verstärken und daß andererseits die Kohlenhydrattoleranz beim Skorbut herabgesetzt ist. Etwas unklarer sind die Beziehungen dieses Vitamins zur Schilddrüse, da so wohl synergistische wie antagonistische Einwirkungen beschrieben wurden.

ALTENBURGER nimmt an, daß in der Leber dem Hauptangriffspunkt des Vitamins C die durch Thyroxin gesteigerte Glykogenolyse gehemmt wird.

Beim Vitamin A sind die Korrelationen zur Schilddrüse schon lange bekannt. Die Umwandlung von Carotin in Vitamin A ist bei hyperthyreotischen Meerschweinchen allerdings merkwürdigerweise auch beim schilddrüsenlosen Tiere gehemmt. Die Grundumsatzsteigerung durch Thyroxin läßt sich bei Patten durch Carotin herabsetzen. Beim M. BASEDOW fehlt Vitamin A im Blute ganz oder größtenteils.

Auch Einwirkungen auf die Keimdrüsen (bei A-Mangel Störungen der Spermatogenese der Befruchtung und der Ei-Implantation) sind beschrieben.

Vitamin B<sub>1</sub> ist in seiner Wirkung von der Nebennierenrinde abhängig, denn ohne diese kann es nicht in der Darmwand zu Carboxylase phosphoryliert werden. Ebenso ist bei Vitamin B die Zusammenarbeit mit der Nebenniere sehr wichtig, da das Cortin auch zur Phosphorylierung des Lactoflavins in der Darmwand erforderlich ist.

Die Beziehungen des Vitamins D zur Schilddrüse sind umstritten, zur Nebenschilddrüse um so mehr gesichert. Vitamin D bringt erst das Parathormon zur vollen Auswirkung. Dafür sprechen die günstigen therapeutischen Erfolge hoher Vitamin D-Dosen wie die Kalkspiegelerhöhungen durch A.T. 10 eines bei Rachitis unempfindlichen D-Derivates bei der strumipriven Tetanie.

Allerdings gilt nicht das Umgekehrte: Epithelkörperchenpräparate versagen bei der Rachitis.

Beim Vitamin E sind es vor allem die engen Korrelationen zu den Hypophysenvorderlappen und Sexualhormonen. Die E-Avitaminose kann bei Tieren ähnliche Bilder liefern wie die Hypophysektomie.

Eine Identität von Vitamin E und Hypophysenvorderlappenwirksamkeit an die VERZAR dachte, liegt allerdings schon aus chemischen Gründen nicht vor. E-Mangel beeinflusst die Hormonproduktion in dieser Drüse ungünstig, wofür auch Zelldegenerationen im Vorderlappen in solchen Fällen sprechen.

Umgekehrt befördert das Tokopherol wahrscheinlich, wenn auch umstritten, die Bildung von Follikel- und Corpus luteum-Hormon, vielleicht direkt zum Teil aber auf dem Wege über die Hypophyse.

Schilddrüsenhypoplasien bei E-Avitaminosen lassen auch an die Einwirkung dieses Vitamins auf die Schilddrüse denken, wenn auch vermutlich über den Hypophysenvorderlappen (verminderte Bildung von thyreotropem Hormon).

Es unterliegt keinem Zweifel, daß eine allgemeine vitaminarme Ernährung die gesamte Hormonbildung schwächt, was wir in der vergangenen Unterernährung nicht nur bei sonst normalen Menschen, sondern vor allem bei Hyperfunktionen des Inkrétsystems, besonders in der Abnahme und der Besserung des M. Basedow, immer wieder eindrucksvoll sahen.

Es gibt noch manche anderen vitamin-hormonalen Beziehungen, die mehr oder weniger umstritten sind. Dieses ganze Wissensgebiet ist noch viel zu neu, als daß es schon irgendwie abschließend durchgearbeitet sein könnte.

Ähnlich liegen die Verhältnisse bei den theoretisch besonders interessanten Korrelationen zwischen Vitaminen und Fermenten. Zum Teil befinden wir uns hier allerdings auf gesichertem Boden.

Auch hier steht wieder das chemisch besonders labile Vitamin C an erster Stelle. Zunächst gilt das im passiven Sinne: Ascorbinsäure wird durch Oxydasen aller Art leicht oxydiert und verliert damit seine antiskorbutische Wirkung. Das gilt

Die wichtige  $\beta$  Oxydation der Fettsäuren scheint soviel wir bisher wissen ohne Vitaminmitwirkung zu verlaufen

Das Vitamin A scheint im Fettbau halt im wesentlichen eine synthetisierende Rolle zu spielen indem es für die Fett synthese aus Glycerin und Fettsäuren sowie die Fettbildung aus Kohlenhydraten erforderlich sein soll Andererseits soll die Oxydation ungesättigter Fettsäuren von Vitamin A katalytisch bechleunigt werden Auch das Vitamin B<sub>12</sub> ist wie vorhin schon erwähnt an der Umwandlung von Kohlenhydraten in Fett beteiligt Sonst werden nur noch dem Biotin Wirkungen auf den Fettstoffwechsel zugeschrieben und zwar auch in diesem Falle synthetisierende Fest scheint zu stehen daß die Fett und Cholesterinsynthese sowie Fett einlagerung besonders in der Leber durch Biotin gefordert wird und zwar im letzteren Falle als Antagonist des Inosits

Einwirkungen auf den Mineralstoffwechsel sind bisher genauer nur beim Vitamin D bekannt Es ist ein wichtiger Regulator im Calcium und Phosphorstoffwechsel besonders im Knochen Der D Bedarf hängt dabei weitgehend vom Quotienten Ca/P ab

Zum Wasserbau halt hat ancheinend das Aneurin (B<sub>1</sub>) nabe Beziehungen wie die Ödeme der Beri Beri Krankheit auch ohne Herzinsuffizienz zeigen Bekannt ist allerdings vorläufig nur die Steigerung der Kochsalz und Harnstoffdiurese durch B<sub>1</sub>

Dieser kurze Überblick der nur die wichtigsten Tatsachen bringen konnte zeigt wieviel wir schon wissen aber auch wie lückenhaft unsere Kenntnisse noch auf diesem zentralen Gebiete der Stoffwechselkunde sind und wie mancherlei Befunde noch der Aufklärung bedürfen Besonders gilt das für den Fett und Mineralstoffwechsel Aber wie konnte es anders sein auf einem so jungen neuen außerst komplizierten Forschungsgebiete Es ist relativ leicht klinische Ausfallerscheinungen bei Mangelkrankungen zu registrieren aber oft außerst schwer die ihnen zugrunde liegenden inneren Zusammenhänge aufzudecken

Trotz aller gegenwärtigen Mangelhaftigkeit unserer Einblicke in diesen physiologisch wichtigsten Gebiet der gesamten Stoffwechselforschung lassen sich heute doch schon zwei Tatsachen feststellen Es ist zunächst die überragende oft entscheidende Bedeutung vieler Vitamine für die fundamentalsten Vorgänge des intermediären Stoffwechsels bei der Verarbeitung der Nährstoffe ferner das Prinzip der doppelten oder mehrfachen Sicherungen das wir auf allen lebenswichtigen Gebieten im Tierorganismus beobachten Die normale Abwicklung der Stoffwechselprozesse ist meist nicht von einem katalysatorischen Faktor allein abhängig sondern von mehreren ähnlich wirkenden mit im übrigen vielfach ganz anderen Hauptaufgaben Das sehen wir am besten bei der Vitaminwirkung im Kohlenhydratstoffwechsel Nicht immer sind es Notfallreaktionen im Sinne von Cannon sondern normale Lebensabläufe unter normalen Bedingungen Nehmen wir noch hinzu daß es außerdem sicherlich noch weitgehende innere Anpassungsvorgänge an Mangelzustand gibt so ist es verständlich daß es relativ so selten zu ausgesprochenen krankhaften Erscheinungen kommt Das gilt sogar für die chronischen Unterernährung der Jahre 1911—1914 in der ausgesprochene Hypo- und Amino acidämie in Deutschland nicht in irgendwie nennenswertem Umfange aufgetreten sind Diese verschleiende Sachlage ist auch der Grund dafür daß die Existenz und fundamentale Bedeutung der Vitamine erst relativ so spät entdeckt wurde

#### Literatur

1. Zusammenfassende Darstellungen des Gesamtstoffwechsels (7)  
 2. Zusammenfassende Darstellungen des Hormonstoffwechsels (7)  
 3. Zusammenfassende Darstellungen des Vitaminstoffwechsels (7)  
 4. Zusammenfassende Darstellungen des Mineralstoffwechsels (7)  
 5. Zusammenfassende Darstellungen des Wasserstoffwechsels (7)  
 6. Zusammenfassende Darstellungen des Energiestoffwechsels (7)  
 7. Zusammenfassende Darstellungen des Immunstoffwechsels (7)  
 8. Zusammenfassende Darstellungen des Nervenzellstoffwechsels (7)  
 9. Zusammenfassende Darstellungen des Muskelstoffwechsels (7)  
 10. Zusammenfassende Darstellungen des Blutstoffwechsels (7)  
 11. Zusammenfassende Darstellungen des Harnstoffwechsels (7)  
 12. Zusammenfassende Darstellungen des Schweißstoffwechsels (7)  
 13. Zusammenfassende Darstellungen des Speichelflüssigkeitsstoffwechsels (7)  
 14. Zusammenfassende Darstellungen des Verdauungsstoffwechsels (7)  
 15. Zusammenfassende Darstellungen des Atmungsstoffwechsels (7)  
 16. Zusammenfassende Darstellungen des Kreislaufstoffwechsels (7)  
 17. Zusammenfassende Darstellungen des Fortbewegungsstoffwechsels (7)  
 18. Zusammenfassende Darstellungen des Fortpflanzungsstoffwechsels (7)  
 19. Zusammenfassende Darstellungen des Alterungsstoffwechsels (7)  
 20. Zusammenfassende Darstellungen des Todesstoffwechsels (7)

134 Die chemischen u phys chem Sonderaufgaben der einzelnen Nahrungsbestandteile

steigert die Wirkung der Arginase Auch das Vitamin A ist vielleicht am Eiweißstoffwechsel beteiligt EMERIQUE denkt an eine besondere Rolle bei der Synthese der Eiweißkörper doch sind die Verhältnisse noch nicht genügend geklärt Das gleiche gilt für eine hypothetische Rolle im späteren Abbau der Nucleoproteide (Purinstoffwechsel) Die Nicotinsäure scheint für den Abbau aromatischer Aminosäuren besonders des Tryptophans erforderlich zu sein denn bei letzterem entfällt bei Niacinmangel der Abbau zu dem Indolfarbstoffen

Die Kohlenhydrate sind der Teil der Nahrungsstoffe an deren Umsatz mindestens 7 Vitamine beteiligt sind Es entspricht das seiner überragenden Bedeutung als Hauptbrennstoff des Lebens (MACLEOD)

Das Aneurin (Vitamin B<sub>1</sub>) scheint für den Kohlenhydratabbau das wichtigste Vitamin zu sein denn bei der Mangelkrankheit der Beri Beri bleibt er im Gehirn auf der Brenztraubensäure im Herzmuskel auf der Milchsäurestufe stecken Auch der sogenannte Citronensäurecyclus ist dann gestört Es bestehen nahe Beziehungen zwischen Kohlenhydratzufuhr und B<sub>1</sub> Bedarf des Organismus STEPP u WITGEN (Z) konnten zeigen daß abnorm große Zuckeraufnahmen zu Beri Beri Symptomen führen können Es ist der einzige bisher bekannte Fall daß ein Nährstoff im Übermaß verzehrt eine Avitaminose herbeiführen kann B<sub>1</sub> wirkt bei der Umwandlung von Kohlenhydraten in Fett mit wahrscheinlich in Form der Resynthese von Brenztraubensäure zu Citronensäure und höheren Fettsäuren Daß Vitamin B (Lactoflavin) als Bestandteil des gelben Ferments auch den Zuckerstoffwechsel maßgeblich beeinflußt ist selbstverständlich In gleichem Sinne wirken seine Adenindinucleotidverbindungen die beiden Diaphorasen

Die Zuckerresorption im Darm wird durch Lactoflavin verbessert oder überhaupt erst möglich gemacht ferner wird die Insulinwirkung verstärkt Für letzteres spricht daß der erhöhte Blutzucker des Diabetikers und der normale des Kaninchens durch Lactoflavininjektionen gesenkt werden kann Die Wirkung von B ist vielfach kombiniert mit der in Pyridinnucleotiden gebundenen Nicotinsäure indem sie den Wasserstoff von Zuckerspaltungsprodukten auf die Lactoflavinhaltigen Diaphorasen vermag Die Co hydase I (Co Zymase) ein Diphosphonicotinamid nucleotid vermag die Produkte des anoxbiotischen Zuckeraabbaus (Glykolyse und Gahrung) zu dehydrieren Die auch Nicotinsäureamid enthaltende Co hydase II oxydiert die Zuckerphosphorsäureester und ist anscheinend bei der Umwandlung von Kohlenhydraten in Eiweiß maßgebend beteiligt

Vitamin C<sub>1</sub> spielt wahrscheinlich als Dehydroase auch im Kohlenhydratstoffwechsel eine wichtige noch nicht endgültig geklarte Rolle Für die Bedeutung des Vitamins D spricht nicht nur seine allgemeine oxydationssteigernde Wirkung sondern vor allem die Abnahme der Milchsäure im Blute

Da bei der E Avitaminose der Kohlenhydratumsatz im Muskel schwer geschädigt ist was sich in vermehrtem O Verbrauch Verarmung an Glykogen und vermehrter Brenztraubensäureanhäufung und Kreatinurie durch vermehrten Zerfall der Kreatinphosphorsäure zu erkennen gibt so kann es keinem Zweifel unterliegen daß auch dieses Vitamin das sonst ganz andere Aufgaben hat in den Kohlenhydratstoffwechsel zum mindesten im Muskel normalerweise eingreift

Einwirkungen werden auch dem Vitamin A Pantothenensäure und H (Biotin) zugeschrieben doch sind die Verhältnisse noch nicht genügend geklärt Die Behauptung daß ein bestimmtes Verhältnis von Carotin zu Vitamin A beim Zuckerstoffwechsel zum mindesten im Muskel normalerweise eingreift

Es wird allerdings allgemein angenommen daß die Verhältnisse noch nicht genügend geklärt sind und daß die Vitamine am Abbau und Umbau der am schwersten zu oxydierenden Substanzen in den Fetten am wenigsten beteiligt zu sein

## Die Vitamine der B-Gruppe

Vitamin B<sub>1</sub>

## Monographien

COWGILL The vitamin B requirement of man 2 ed New Haven Yale University Press 1935

WILLIAMS R J T W SRIESS The vitamin B<sub>1</sub> and its use in medicine New York Macmillan 1939

## Einzelarbeiten

ANDERHALDEN F u W FRETWEIER Pflügers Arch 273 390 (1934)

COWGILL J Am r Med Assoc 111 1009 (1933)

ELJEMAN Virchows Arch 149 118 197 u 3 (1897) — ELJEMAN u VORDERMANN Nederl Indi Tijdschr Geneesk 43 (1898)

CREEVE R Z physiol Chem 151 59 (1936) — GRUBBS Genesk Tijdschr noor med Inle 41 (1901) 49 (1909) — GRUBBS G Z physiol Chem 211 97 (1934)

KLIPPAU J Vitamine und Hormone 74 (1941)

National Research Council Committee on food and nutrition J Amer Med Assoc 116 2801 u 2803 (1941)

STEFF W Munch med Wochr 1930 1307 1936 63

TAKAKI H J zit bei C FURK (Z)

WILLIAMS u Mitarb Arch int Med 66 78 (1940) — WARBURG u Mitarb Z physiol Chem 204 13 (1933)

In B<sub>1</sub>-C-Pre

## Lactoflavin

HARRER u Mitarb Helvet chem Acta 19— 3 (1936—39) — KUCH u DESVUELLE Ber dtsch chem Ges 100 (1933)

SMITH HENDRICK zit bei STEFF u Mitarb neueste Aufl S 218

VFREAR LASZT F Pflügers Arch 236 693 (1930) 21, 4 6 483 (1937) — WARBURG D u CHRISTIAN zit bei O WARBURG Schwermetalle Berlin Senger 1943

Vitamin B<sub>2</sub> (Riboflavin)

ACKERMANN D u Mitarb Klin Wochr 1939 349

FLYENJEM C A and others J of Biol Chem 101 137 (1933) 101 710 (1938) — PHIBIO log Rev 20 40 (1940) — Science (Lancaster) 106 10 (1947) J Am r Med Assoc 13, 213 (1947)

GOLDBERGER zit bei STEFF u Mitarb (7) S 271

KREHL C u FLYENJEM u Mitarb J Biol Chem 106 113 (1944) 16 40 (1946) — KLIPPAU J Med Klin 1048 (1938) — Wirkung eiweißarmer Ernährung auf den Anbau halt des Organismus Vortrag auf d r Gesellschaft der Physiol Chem 30 11 43 in Frankfurt a M

LASZT F Vitamin Hormon u Fermentforsch 11 6 (1941) — LEVINGEN u H REIN WEIN 11 physiol Chem 20 49 (1933)

WEINDEL zit bei STEFF u Mitarb (Z) 9 3

B<sub>3</sub> (Nicotinamide)

BIRCH GYROY u HARRIS Biochemie J 29 2930 (1930)

KRESZTASY J C J R STEFF u Mitarb Proc Soc Exper Biol a Med 31 64 (1933) — KUCH u Mitarb Ber dtsch chem Ges 1 750 (1933)

SWELL L E and A N RAYNFELDT J Biol Chem 1 4 (1940) — SRIESS T W BEAT u HARK South med J 26 6 (1933) — J Amer Med Assoc 116 414 (1939)

## Folthemen

CASTLE u Mitarb Arch int Med 6 6 (1930)

DAVE and KERRELL Public Health 1 1 4 4 (1939)

ELSON LEWY u HUBBLEIN Amer J Med 1 1 100 (1940)

HELMKRYER L u H BECKMANN Blutkrankh Handb d inn Med 4 Aufl Bd II S 1 (1911)

KUCH R u Mitarb zit bei STEFF u Mitarb (Z) 9 36 (1936)

LETTRE H Beeinflussung d r Zellteilung durch Vitamine und Hormone Vortrag auf der

- Hirzel 1936 — BRECKERICK H u R MITTAG Ergebnisse der Vitamin u Hormonforschung 2 Aufl Leipzig Hirzel 1938 — Ergebnisse der Vitamin und Hormonforschung Leipzig Akadem Verlagsges 1938—39 — BROWNING The vitamins London 1931
- McCOLLUM E V u H SIMMONDS The newer knowledge of Nutrition 3 ed New York Macmillan Comp (1925)
- FUNK C Die Vitamine Munchen J F Bergmann 1924
- GRANDE F Las vitaminas Madrid Manuales Jbvs 1942
- HARRIS L J Vitamins in theory and practice 4 ed London Cambridge Univ Press 1935
- KARRER V ELLER KUHN and BROCKMANN The vitamins New York 1931 —
- KUHNAU J Physiologie der Vitamine in K LANG u P SCHOEN Die Ernährung Physiologie Pathologie Therapie S 376ff Berlin Gottingen Heidelberg Springer 1932
- LANG K u O F RAYKE Stoffwechsel u Ernährung Berlin Gottingen Heidelberg Springer 1930 — LANG K u R SCHOEN Die Ernährung Berlin Gottingen Heidelberg Springer 1932
- MURALT A Vitamins and Hormones Bd V New York 1947 — MELLVILLE D B Vitamins and Hormones New York 1944
- ROSENBERG H I Chemistry and Physiology of Vitamins New York Interscience Publ 1945
- SEITZ F Vitamine und Hormone u ihre technische Darstellung Leipzig Hirzel 1939 — SELDERHELM u GREBE Die Vitamine Leipzig 1935 — SHERMAN and SMITH The vitamins New York 1931 — SPIESS T W u H R BUTT Vitamins and Avitaminoses in G C DUNCAN Diseases of metabolism 2 ed Philadelphia u London W B Saunders Comp 1947 — STEFF W Über Vitamine u Avitaminosen Erg d inn Med 23 66 (1923) — STEFF W J KUHNAU u H SCHRODER Die Vitamine und ihre klinische Anwendung 6 Aufl Stuttgart (Z) F Enke 1944 u 7 Aufl I Teil ebenda 1932 II Teil im Erscheinen begriffen
- The vitamins Publ by the J Amer Med Assoc under the auspices of the Council on Pharmac and Chem and the Council of Foods 1939
- WILLIAMS R J Vitamines and hormones I 239 New York 1943 — WILLIAMS R and others The biochemistry of B vitamins New York Reinhold 1930
- ZELLWEGER H u W H ADOLF Vitamine u Vitamin Krankheiten dies Hdb 4 Aufl Bd VI (1934)

## II Ern-arbeiten

### Allgemeine Vorbemerkung n

- DROESE W u H BRANSEL Vitamin tabellen Die Ernährung H Leipzig Barth 1941
- EYEMAN Virchows Arch 149 523 (1897)
- FORSTER C Z Biol 9 297 (1873) — FREDERICA L S Scand Arch f Physiol 49 129 (1926)
- HOPKINS FG Jl of phys 44 425 (1912)
- KOLLATIS Kl Wschr 1939 537 Dtsch med Wschr 1941 909
- LUNIN N Zschr physiol Chem (Leipzig) 5 31 (1881)
- NAJJAR V A and L F HOLT Bull Johns Hopkins Hosp 6 107 (1940) 69 476 (1941)
- J Amer Med Assoc 123 683 (1943)
- SPIESS T D u Mitarb South med J 39 707 781 (1945) — STEENBOCK H E and other J of Biol Chem 119 399 (1914) 399 (1923) 56 375 (1922) — STEFF W Biochem Z 22 41 (1909)
- TAKAKI zit bei C FUNK (Z)

### Vitamin A

- BURGER M u PEYREHARD Z exper Med 7 119 (1918)
- McCOLLUM u DAVIS zit bei T W SPIESS u H R BUTT (Z)
- DILLER Zschr Volksernahr 14 11 (1939)
- CUGGENHEIMER K Biochemie J 34 260 (1944)
- HUME W M and H A KREBS Medic Research Council Spec Rep Ser 264 London 1940
- LINDQUIST Studien über das Vitamin A beim Menschen Upsala 1939 — LOHMANN K Dtsch med Wschr 1940 21
- MATSON H and others Arch of Biochem s Biophysics 1 65—75 (1947) — MOLL DALLMER v DOBENECK DOMAGAU LAQUER Arch exper Path u Pharmacol 1 0 176 (1933)
- PILLAT Mercks Jahrb 1936 — Wien klin Wschr 1940 39 779 — Münch med Wschr 1940 9
- WAGNER K H Zschr physiol Chem Leipzig 294 153 (1940) — WITH T K Metabolism and Storage of vitamin A and Carotene Copenhagen E Munchsgaard 1940 — WOLBACH S B The pathol Changes resulting from vitamin deficiency J Amer Med Assoc 109 7 (1937)

## Die Vitamine der I Gruppe

Vitamin B<sub>1</sub>

## Monographien

COWGILL The vitamin B<sub>1</sub> requirement of man 2<sup>ed</sup> New Haven Yale University Press 1935

WILLIAMS R J T W SPIESS The vitamin B<sub>1</sub> and its use in medicine New York Macmillan 1933

## Einzelarbeiten

ABDERHALDEN F u WERTHEIMER Pflügers Arch 233 390 (1934)

COWGILL J Amer Med Assoc 111 1009 (1938)

FLJEMAN Virchows Arch 149 118 187 -3 (1897) — FLJEMAN u VORDERMANN Ned r Indio Tijdschr Geneesk 34 (1893)

CREWE F Z physiol Chem 1 9 (1936) — GELWIS Geneesk Tijdschr noor med Ind 41 (1901) 40 (1909) — GELWIS G Z physiol Chem 91 97 (1934)

KUHNAT J Vitamine und Hormone 2 74 (1919)

National Research Council Committee on food and nutrition J Amer Med Assoc 116 2001 u 28 3 (1941)

STEFF W Münch med Wochr 1935 1307 1936 63

TAKAKI R J zit bei C FURK (7)

WILLIAMS u Mitarb Arch int Med 66 780 (1940) — WITKOWSKI u Mitarb Z physiol Chem 201 13- (1933)

Die B<sub>2</sub> Gruppe

## Lactoflavin

KARBER u Mitarb Helvet chem Acta 19-3 (1936-39) — KUCH u DESVUELLE Ber dtsch chem Ges 70 1007 (1937)

SMITH HENDRICK zit bei STEFF u Mitarb neueste Aufl S 218

VERZAR LASZT F Pflügers Arch 236 693 (1935) 1 46 483 (1937) — WARBURG O u CHRISTIAN zit bei O WARBURG Schwermetall Berlin Saenger 1949

Vitamin B<sub>3</sub> (Nicotin)

ACKENMANN D u Mitarb Klin Wochr 1939 319

FLVENSEN C A and others J of Biol Chem 121 137 (1939) 191 710 (1938) — Physiol Rev 20 40 (1940) — Science (Lancaster 1a) 104 510 (1941) J Amer Med Assoc 12, 9 (1947)

GOLDBERGER zit bei STEFF u Mitarb (Z) S 471

KREHL, C A FLVENSEN u Mitarb J Biol Chem 146 113 (1944) 16, 40 (1946) — KUHNAT J Med Klin 1099 (1938) — Wirkung erwerbsfähiger Ernährung auf den Vitaminhaushalt des Organismus Vortrag auf der Gesellschaft der Physiol Chem 30 9 49 in Frankfurt a M

LASZT Z Vitamin Hormon u Fermentforsch II 6 (1941) — LITWAK u H RIV WEIN Z physiol Chem 20 49 (1933)

WEIDEL zit bei STEFF u Mitarb (Z) S 43

Pyridoxin (Vitamin B<sub>6</sub>)

BIRCH CYONGYI and HARRIS Biochemie J 29 230 (1935)

KRETSKY J C J R STEFF u Mitarb Proc Soc Exper Biol & Med 34 64 (1935) — KUHNAT u Mitarb Ber dtsch chem Ges 1 40 (1939)

SKELL, F E and A V RAYNEFELDT J Biol Chem 1 475 (1941) — SPIESS T W Heat and Cold South med J 36 6 (1939) — J Amer Med Assoc 116 2414 (1939)

Vitamin B<sub>12</sub>

CASTLE u Mitarb Arch int Med 66 6 (1933)

DART and DENFILL Publ Health Rpt 4 4 (1939)

FILSON LEWY and HEBBLEIN Am J Med Sci 900 (1940)

HEILMEYER, L u H BENZMANN Blutkrankh Handb d inn Med 4 Aufl Bd II S 1 (1911)

KUCH I u Mitarb zit bei STEFF u Mitarb (Z) S 36, 37

LEITNE H Beeinflussung der Zellteilung durch Vitamine und Hormone Vortrag auf der



Tagung der Physiol Chem Frankfurt a M 1 Okt 1948 — LIPMAN and others J of Biol Chem 160 173 (1949) 162 743 (1946) 167 867 (1947) 186 235 (1950)

MAZZA MIGLIARDI Schweiz med Wschr 1941 744

SCHWARZ K Die Ratteneklampsie bei Hefediaten und die Wirkung von Vitamin E Vortrag auf der Tagung der physiol Chemiker 30. 9. 48 in Frankfurt a M — STANBERG E E SNELL T W SPIESS J of Biol Chem 133 213 (1940)

WILLIAMS R J and others Enzymol 9 387 (1940/41) Advanc Enzymol 3 2.3 (1943) Biochemistry of B vitamins New York Penhold 1950

### *Biotin (Vitamin H)*

#### *Monographien*

BOAS Biochemie J 21 712 (1927)

GYORGYI Handb d Kinderheilk 10 464 (1935)

KOGL u Mitarb Z physiol Chem 269 III 81 (1941) 2, 6 63 (1942)

SYDENSTRICKER V P and others J Amer Med Assoc 115 1199 (1942)

#### *Einzelarbeiten*

BAUMANN Münch med Wschr 1938 204

DAY u Mitarb Proc Soc Exper Biol a Med 38 860 (1938)

JONES W u CENNEDY J Pharmacol a Exper Ther 133 45 (1918)

TALALAJEW M u SCHARBE Vopr Pitanija (russ) 3 27 (1936) — THANNHAUSER

S J u DORFMÜLLER Z phys Chem 107 157 (1919)

WILLS u Mitarb Lancet 311 (1937) 416 (1938) — Biochemie J 31 2136 (1937)

### *Die Folsäurereihe*

ANGIER and others Science (Lancaster Pa) 103 667 (1946) — J Amer Chem Soc 60 14 22 (1948)

BROCKMAN and others J Amer Chem Soc 72 4325 (1950)

ECKERT J of Biol Chem 145 197 (1943)

FLYNN and others J Amer Chem Soc 73 1979 (1951)

KOCHARA zit bei STEPP u Mitarb Z 11 446 (1952) — LUCHY R u K SCHWARZ Ber dtsch chem Ges 74 1617 (1941)

MITCHELL H H and E E SNELL Univ Texas Publ 413 36 (1941)

SAUBERLICH H E and C A BAUMANN J of Biol Chem 166 165 (1949) 181 871 (1949)

WEIGANDT u Mitarb Z Naturforsch 4b 269 (1949) 5b 413 (1950)

### *Inosit*

SCHERFR zit bei LANG RANCKE (Z) 11 230 — STETTEN M A and D STETTEN J of Biol Chem 104 85 (1946)

WALDENSTROM Upsal lab for Forth 46 215 (1941) — WOLLEY D W J of Exper Med 73 487 (1941) 75 277 (1941) — J of Biol Chem 139 29 (1941) 159 753 (1943) 16 383 (1946) — WILLIAMS P J and others J Amer Chem Soc 55 2912 (1933)

### *B<sub>12</sub>*

ANGIER and others Science (Lancaster Pa) 103 667 (1946) — J Amer Chem Soc 60 14 20 (1948)

CARY C A and others Federat Proc 5 128 137 (1946) — CASTLE Amer J med Sci 1.8 148 (1929) — COHN J of Biol Chem 74 69 (1927)

DAKIN and West J of Biol Chem 11, 771 (1938)

LALAND u ALEX Acta med scand (Sto kh) 88 620 (1936)

MINOT and MURPHY J Amer Med Assoc 84 410 (1926) — MITCHELL and E E SNELL Univ Texas Publ 4 137 (1941)

RICKES E L and others Science (Lancaster Pa) 107 396 (1943) 108 134 (1948) — ROSS Blood 3 68 (1948) — SHORE M S J of Biol Chem 169 455 (1947) — Science 10

337 (1948) — SPIESS T W Per internat Vitaminol 90 209 (1948) — SPIESS T W and STONES J Labor a Clin Med 33 1019 (1948) — SPIESS T W R M SUAREZ and G G LOPEZ J Amer Med Assoc 139 521 (1949) — STICH W Münch med Wschr 1950 2372

TEENBERG and EAKIN J Amer Chem Assoc 71 (1949)

WEST Science 104 398 (1948) — WILKINSON Proc Roy Soc Med (1947)

## Cholin

- BEYER C H and others Canad Med Assoc J 79 183 (1939) — BEST C H Vitamins and Hormones I 1 New York 1943  
 CHAIKOFF J C Biol Med Phys I 23 New York 1948  
 DUBNOFF J W Arch of Biochem 24 201 (1949)  
 GRIFFITH W H and J WADE J of Biol Chem 171 567 (1939) — GROSSI P zit KOSTETZ u Mitarb 6 Aufl (Z) S 21  
 KICHAUD DL zit bei STEFF u Mitarb 6 Aufl [(Z) S 20]

## I Isamin C

- ABRAMSON H J of Biol Chem 141 173 (1949)  
 BAUER Munch med Wochr 1934 1740  
 FOLBACH u LEUTENHARDT Klin Wochr 1933 47 1483 — FULKE H v Chem Zol 1 Nr 7 (1934)  
 FAHYDRICH W H H Klinik und Therapie der Vitaminmangelkrankheiten Die Ernährung (Z) 37 (1933)  
 CLEGG Personalliche Mitteilungen  
 HOLST u FREILICH Z Hyg 8 (1919)  
 KLINKE J Verhll der Ges f Verd u Stoffwchrt Wiesbaden 1934  
 LEVINE S / and others J Clin Invest 20 99 (1941)  
 REICHSTEIN Helvet chim Acta 1 311 (1934) — RIETSCHEL H Klin Wochr 1933 873 — SEALO K I R and H F SILBERSTEIN J of Biol Chem 124 251 (1940) — SPALOCK R F and T H to LAI J of Biol Chem 16 659 (1941) — ZERT GROSSI v Dtsch med Wochr 193 8 1934 und 193 1 29  
 TILLMANS u Mitarb Biochem Z 20 312 (1931)  
 WACHMOLDER Klin Wochr 1934 93 1934 — 512 — WEIST u SCHUBERT Z Vitaminforsch 4 H 3 (1934)

## I Isamin D

- Zusammenfassende Darstellung  
 HOFMEYER Physiol u Pathol des Vitamins Erg d Vitamin und Hormonforschung Bd Leipzig, Walter Verlagsgesellschaft 1939

## Ein elaborieren

- MICOLLIN P / and J SCHWENDE Neue Ernährungslehre Berlin Wien Springer 1938 dort auf Einzelarbeiten  
 HARR A F u Mitarb J of Biol Chem 8 369 100 21 (1933) — HARRIS G J of Physiol 41 4 (1911)  
 MILLARBY J J Amer Med Assoc 96 320 (1931)  
 DE RIDDER Nat irwissen schaften 30 (1946)  
 WINDAUS v u LOSE u Mitarb Anal Chem 34 1 0 (1930) 423 2 (1930) 429 260 (1931) — Klin Wochr 1933 23

## I Isamin E

- Zusammenfassende Darstellung  
 BOMSKOV u KATILA Klin Wochr 334 1941  
 FRA u Mitarb Th anti fertility control J Am Nutr Conf 4 (1944)  
 SMITH I J The hem of vitamin E Chem Rev 27 (1940)  
 ZINAI H Mit v n Hosp 6 33 (1940) — Nutrit 23 661 (1941)

## Ein elaborieren

- ATH v K H / Geburt h 12 2 H (1948)  
 BORMANN I u v H HETSEN D Arch f Klin Med 197 1 (1949)  
 EVANS H M and H v BERNHOF Amer J Physiol 73 396 (1944) — FRA H M and O H and A FRAER v J of Biol Chem 117 319 (1936)  
 FERNHOLD JOHN KARRER zit bei LAY v ANKE (7) 5 246  
 LAY v ANKE v C Z Geburtsh 170 10 (1949)  
 KARRER I u Mitarb Helvet chim Acta 2 334 (1939) — KARRER v R. Ann Sur 6 (1941) KARRER zit bei STEFF u Mitarb (Z) 6 Aufl S 363 — KARRER I u SCHWARTZ I zit bei Mitteilungen

McLAREN H C Brit Med J 1378 (1949)

MARKERS S Über Vitamin E Experimentelle und therapeutische Erfahrungen Internat Z Vitaminforsch 2: 335 (1950)

PEPLOFF W H Amer J Obsteter 4: 684 (1949)

SANYAL S V Lancet 67 (1952) — SHUTE E V u Mitarb J Surg Gyn and Obstetr 86 1 (1948) — STAHLER u Mitarb Arch Gynäk 170 142 (1940) 171 118 134 (1940)

174 236 (1942) — Klin Wochr 1941, 8 — SURE zit bei STEFF u Mitarb (Z) 8 1 ufl S 300

WINAVER Vitamine und Hormone 97 (1944)

#### Vitamin H Biotin

BOAS Sitz Ber der math naturw Abt d Bayer Akad d Wiss 149 (1941)

GYORGYI In Hdb der Kinderh 10 45 (193.)

KÖGL u Mitarb Z physiol Chem 279 61 81 (1941) 2: 63 (1942)

#### Vitamin K

ALMQVIST u KLOSE J Amer Chem Soc 61 1611 (1939) — ALMQVIST Vitamin K Physiol Rev 21 124 (1941)

BUTT H R and E E SNELL Vitamin K Philadelphia & London Saunders 1941

DAN H A Biochem 8 215 175 (1909) 200 158 (1930) — DAN H A A GIGER J GLAVIN P KARRER u Mitarb Helvet chem Acta 2<sup>a</sup> 310 (1939) — DOIST BINKLEY and THALER Chem Rev 28 477 (1941)

KOLLER u FUERNANN Klin Wochr 1939 10: 8 — KOLLER Das Vitamin K und seine klin Anwend Leipzig Thieme 1941

PIEGEL Vitamin K Erg d Physiol 43 133 (1940)

SCHONHEYDER Acta med scand (Stockh) 111 290 (1942)

WOHLISCH E Fortschritte in der Physiologie der Blutgerinnung Erg Physiol 48 174 (1940)

#### Vitamin P Citrin

DECKEL C Th Munch med Wochr 1939 92

KUCHENMEISTER Klin Wochr 1949 297 — KUHNAU J Klin Wochr 1949 294 — Die Ernährung (Z) 8 416 (1952) — KUSCHINSKI G Klin Wochr 1949 317

LANG F Munch med Wochr 1956 1: 72

SZENT GYORGYI A and BRUCKNER Nature (Lond) 158 1057 (1936)

ZILVA S Biochemie J 31 915 1488 (1937)

#### Fragliche Vitamine

BERGER H H Mschr Kinderheilk 94 433 (1950) — BUHL H Munch med Wochr 1950 1130

EULER H V zit nach STEFF u Mitarb (Z) 8 325

GOETSCHE W Österr zool Z 1 46 (1946)

KOLLATH W Z inn Med 2 31 (1947) — Die Vollwertigkeit der Nahrung und ihre Bedeutung für Wachstum und Zellersatz Stuttgart Wissensch Verlagsbuchhandlung 1950

LANGSFELD W Munch med Wochr 1951 1161

POTOTSCHNIK H Med Klin 987 (1951)

ULFICH G Dtsch med Wochr 1950 177

#### Schlusskapitel

ALTENBURGER Klin Wochr 1936 1129

EMERIQUE zit bei STEFF u Mitarb Z 8 34

GYORGYI St Dtsch med Wochr 1930 8: 2 1934 15 556 1937 1769

SCHNEUBERT A Naturwissenschaften 297 (1940) — SCHRODER H Klin Wochr 1934 553 1935 484 — Munch med Wochr 193 1942

VERZAR F Schweiz med Wochr 1939 38 — Z Hormonforsch 9 242 (1939)

## IV Ernährungsregime

In den bisherigen Abschnitten dieses Buches wurden die einzelnen Nährstoffe getrennt nach ihrem Wesen ihrer Bedeutung und ihren Aufgaben und zuletzt auch ihre innige Abhängigkeit voneinander behandelt. Die Gesamtheit der Nährstoffe macht die Nahrung aus. Sie in zweckmäßigster Menge und Anordnung dem Menschen darzureichen ist die Aufgabe des Hygienikers und Arzters. Diejenige Nahrung ist die optimale, die beim gesunden Menschen Leben, Wachstum und Gesundheit sowie ein Höchstmaß von körperlichem Wohlbefinden und Leistungsfähigkeit ermöglicht und beim Kranken außerdem noch gewisse Sonderaufgaben

— 2 —

[illegible]

### Ernährungsregime

141

Tabelle 26 (Fortsetzung)

Autor	Arbeitleistung	Eiweiß	Kohlenhydrate	Fett	Brennwert	Beimessen
Tageskostsatz vor dem ersten Weltkrieg in Deutschland	Geantbevölkerung	92 g	530 g	106 g	3600 Cal	
Deutsche Richtlinien des Institutes für Ernährungsfor schung 1938 (H. v. Dörmann)	Erwachsene von 65—70 kg	70—80 g	400—500 g	50—70 g	2400—3000 Cal	
Verzehr des deutschen Volkes 1933—37 nach dem Statistik-Jahrbuch für Deutschland Reich 1939 S. 343	Gesamtbevölkerung berechnet pro Kopf und Tag	387 Cal aus Eiweiß	1839 Cal aus Kohlenhydrat	106 Cal aus Fett	3300 Cal	

welche die jeweilige Krankheit stellt erfüllt. Für den gesunden Menschen ist die Ernährung in normalen Zeiten die alle Lebensmittel in ausreichender Menge und zu für jedermann erschwinglichen Preisen anbietet, kein großes Problem. Hunger und Sättigungsgefühl ermöglichen es ihm instinktiv, sicher die für ihn jeweils nötigen Speisen in richtiger Menge und Auswahl zuzunehmen. Dafür braucht er weder Physiologen noch Volkswirtschaftler. Handelt es sich aber um Fragen der allgemeinen Volks ernährung und abnorme Zeiten und Ernährungsverhältnisse, so sind gewisse Standardzahlen für die Ernährung wissenschaftlich zu errechnen und zur Anwendung zu bringen.

Es genügt aber nicht, daß die Nahrungsmittel in genügender Menge und richtiger Auswahl beschafft werden. Es ist auch durch eine möglichst hohe Kochkunst erforderlich, sie in der richtigen, schmackhaftesten und bekömmlichsten Weise zuzubereiten, wobei der Geschmack des einzelnen Menschen besondere Bedürfnisse, Liebhabereien und Aversionen eine wesentliche Rolle spielen. Mehr als auf irgend einem Gebiete des Lebens gibt es auch auf dem Gebiete der Ernährung Modestromungen und Außen seiter, die besonders Ernährungsregime auch für Gesunde fanatisch verfechten. Die mögen für sich selbst und ihre Anhänger nach ihren Prinzipien verfahren. Für die Volksernährung im allgemeinen bleibt es in allen Kulturländern bei einer gemischten Kost.

## 1 Normaler Nahrungsbedarf und Kostmaße

Die Forderungen an Brennwert und Zusammensetzung einer normalen und ausreichenden Kost wurden schon verschiedentlich bei Besprechung des Energiebedarfs und der einzelnen Nährstoffe erwähnt. Es ist aber notwendig, sie noch einmal für die Ernährung als Ganzes zusammenzustellen. Und zwar für den Optimalbedarf, der erst die Aufgaben der Ernährung nach jeder Seite hin ganz erfüllt. Der Minimalbedarf liegt meist erheblich tiefer, ist aber immer für den Einzelmenschen, der sich oft abweichend verhält, mit einem Risiko behaftet, zumal bei besonderen Belastungen aller Art.

Die erste Hauptaufgabe der Nahrung ist wie schon früher anesandergesetzt, eine calorische Esmussen, die zur Aufrechterhaltung des Lebens und seiner Erfordernisse notwendigen Energien zur Verfügung gestellt werden.



Tabelle 27 Vergleich zwischen Brutto und Nettozufuhr nach NEUMANN KÖNIG

Art der Zufuhr	Eiweiß	Kohlenhydrate	Fett	Calorie
Rohnährstoffe	100 g	466 g	56 g	9891 Cal
Verdauliche Nährstoffe	89 6 g	432 g	56 7 g	2650 Cal
Differenz	— 10 4 g	— 34 g	— 0 3 g	— 941 Cal
Differenz in Prozent	14 7 %	7 3 %	10 %	8 3 %

Respirationsversuchen niemals exakt angeben. Zu approximativen Feststellungen genügen aber die Angaben von ATZLER für zahlreiche Berufe auf S. 26 oder weniger

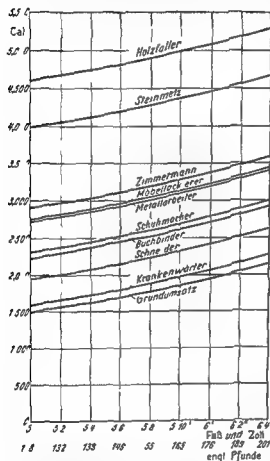


Abb 9 Täglicher Calorien ufw. d. eines 8 Std. tätigen Arbeiters in den versh. d. nsten Berufen

sei folgendes Beispiel für einen 70 kg schweren Schreiner gegeben

Grundumsatz 1800 Cal  
 Bruttobedarf (= + 10%) 3058 Cal  
 davon 15 % = 459 Cal = 115 g Eiweiß  
 davon 66 6 % = 2038 Cal = 509 g Kohlenhydrate  
 davon 18 4 % = 561 Cal = 62 3 g Fett

Für praktische Zwecke der Volksernährung wird es nur selten nötig sein solche Rechnungen für eine Einzelperson durchzuführen. Dafür genügen meist die Durchschnittsangaben in der Tab. 29

zuverlässig die Zuschläge wie sie die Hygienekommission des Volkshundes empfiehlt  $\frac{1}{3}$  der so errechneten Calorien sollen auf die Kohlenhydrate entfallen etwa 15% auf Eiweiß der Rest auf Fett. Da das Eiweiß je nach seinem Aminosäuregehalt biologisch einen verschiedenen Wert hat ist es nicht gleichgültig in welcher Form es in der Nahrung zugeführt wird 60% sollen animalisches Eiweiß sein (Fleisch innere Organe Eier Milch und Milchprodukte). Die Addition der Werte für Grundumsatz spezifisch dynamische Wirkung und Muskel-tätigkeit ergibt den Nettobedarf für den betreffenden Menschen. Er wird natürlich nicht gedeckt durch die gleiche Menge von Calorien in der Nahrung sondern eine um etwa 10% höhere die Rohcalorienzufuhr da die Nährstoffe nicht quantitativ resorbiert und ausgenutzt werden.

Die Unterschiede zwischen Brutto und Nettozufuhr sind aus folgender etwas von mir abgeänderten Tab. 27 von NEUMANN KÖNIG gut ersichtlich. Sie gelten für einen Mann von 70 kg.

Für die Durchführung der Berechnung des Bedarfs an Calorien Eiweiß Kohlenhydraten und Fetten





Tabelle 28 (Fortsetzung)

	Ei		Kohlen hydrate	C lo rien		Ei		Kohlen hydrate	C lo rien
	weiß	Fett				weiß	Fett		
	g	g	g			g	g	g	
IX Obst									
Apfel Birne	—	—	13	40	Fruchstobst (1 D)	0 6	0 84	1 4	57
Aprikose Pfirsich	—	—	—	—	Südfruchte	0 7	1 6	10 8	53
Sauerkirsche	1	—	9	40					
Kirsche Mirabelle	—	—	—	—					
Zwetschge	1	—	12	50	Hartschaleobst in Schale	0 7	30 6	6 1	349
Pflaume Reineclaude	1	—	13	60					
Brombeere Heidelb.	—	—	—	—	ohne Schale	19 4	57 0	10 2	656
Himbe Johannisb.	—	—	—	—	Getrocknetes Obst (1 D)	4 9	0 9	60 3	469
Preiselbeere	1	—	6—7	30					
Erdbeere rote Johan.	—	—	—	—	Obstkonserven (1 D)	0 5	0 33	20 9	91
niss Stachelbeere	—	—	10	40	Marmeladen	0 7	—	65 2	274
Weintraube	—	—	17	70					

	Alkohol	Extrakt	Calorien		Alkohol	Extrakt	Calorien
	g	g			g	g	

## X Getränke

Bier (Stammwürze 12°)	3 6	4 5	20	Deutsche Weißweine			
Cognak Weinbrand	—	—	—	deutsche Potweine			
Kirschwasser u.ä.	40—42	—	280—300	Bordeaux	7 6	0 1	8 5
Rum	60	1	420	Schaumwein Sekt	9 8	5 9	51
Likör	28—42	28—44	300—440	Südweine	11 7	4 1	24—140
				bis 16 2	bis 20 6		

Nur Zucker Öl und Schmalz sind reine Nährstoffe im übrigen enthalten alle Nahrungsmittel neben Wasser die Hauptnährstoffe in wechselnder Menge und Zusammensetzung Um zu erfahren wie dem Organismus die notwendigen Mengen an Eiweiß Kohlenhydraten und Fetten zugeführt werden können muß man sich der Nahrungsmitteltabellen bedienen Aus aller Welt besonders aus Deutschland und Amerika liegt ein gewaltiges Analysenmaterial unserer Nahrungsmittel vor Vergleicht man die darauf basierten Tabellen der verschiedensten Autoren so ist man erstaunt wie gewaltig oft die Angaben differieren Das hängt nicht mit der Methodik zusammen denn die ist relativ einfach und sehr zuverlässig sondern hat biologische Gründe Die Zusammensetzung der pflanzlichen Nahrungsmittel ist weitgehend abhängig von Klima und Bodenbeschaffenheit vor allem von Qualität und Quantität der in ihm enthaltenen Nährstoffe Gute und Gehalt der animalischen Nahrungsmittel wird ihrerseits beeinflusst von der Ernährung und dem Ernährungszustande der betreffenden Tiere Je abnormer die Ernährungserhältnisse von Pflanzen und Tieren sind um so weiter werden die Zahlen von dem Mittelwerte der Norm abweichen Vor allem galt das für die chronische schwerste Unterernährung von Pflanzen und Tieren in den Jahren nach dem zweiten Weltkriege

Der oben stehenden etwas *zusammengedruckten* Tabelle 28 sind die außerordentlich sorgfältig zusammengestellten Zahlen des Statistischen Reichsamtes in Verbindung mit dem Reichsgesundheitsamt von JACOBS u FLOSSNER 1943 zugrunde gelegt

Es folgt die sehr ausführliche große Tab 29 von H GRATZEL [Hdb inn Med 4 Aufl Bd VI S 665 (1944)]







Tabelle 20 (Fortsetzung)

100 g	Cal	Eiweiß	Fett	Kohlenhydrate	Vitamin				Ascorbinsäure	Natrium	Kalium	Calcium	Phosphor	g
		g	g	g	A (Carot.) mg	B mg	C mg	D γ	mg	mg	mg	mg	mg	
Apfelsaft frisch	59	8	1	13	(0 016)	0 020	8	6	—	—	—	—	—	84
Traubensaft frisch	79	1	8	18	(0 015)	—	1 700	8	33	210	—	18	20	80
Apfelsinensaft frisch	61	1	8	13	(0 300)	—	49 000	8	—	—	—	—	—	84
Tomatensaft	14	1	8	2	(0 480)	—	—	—	—	—	—	—	—	95
Marmeladen, D	200	1	8	60	—	—	—	—	—	—	—	—	—	40
Pflaumenmus	237	2	8	55	—	—	—	—	—	—	—	—	—	40
Gelee	310	8	8	75	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4
Kochzucker														
weißer Zucker	400	8	1	99	8	8	8	8	8	8	0 1	8	8	8
Sirup	303	10	1	65	—	—	—	—	(Spur)	—	6 7	—	—	3
Blutenhonig	334	8	8	81	—	8	2 000	8	(Spur)	—	0 8	—	—	19
Kunsthonig	302	8	8	74	—	—	—	—	—	—	—	—	—	98
Marzipan	480	8	23	58	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10
Walnuß trocken ohne Schale	666	17	59	13	(0 540)	0 480	16 700	—	170	44	—	144	410	7
Hazelnuß trocken ohne Schale	682	17	63	7	(0 265)	0 400	6 000	—	110	6 0	—	284	356	7
Erdnuß trocken ohne Schale	591	28	40	16	(0 138)	0 540	—	—	190	580	1 9	146	466	8
Mandel trocken ohne Schale	637	21	53	13	(0 175)	0 110	6 500	—	66	830	—	383	408	6
Kastanie frisch ohne Schale	226	6	4	40	—	0 130	30 000	—	—	515	—	33	97	47
Olive Frucht														
Fleisch	417	3	40	9	—	—	—	—	5	1060	—	—	—	96
Butter														
ungesalzen	780	1	80	1	(0 734)	8	6 300	4 00	600	52	0 0	23	21	18
Butterschmalz	903	8	97	8	—	—	—	—	8	—	—	8	—	8
Schweineschmalz	925	8	100	8	—	—	—	—	—	35	8	1	3	8
Rindertalg	915	1	98	8	(0 180)	—	0 600	—	—	—	—	—	—	1
Margarine ungesalzen	791	1	85	8	8	8	—	—	100	4	—	3	1	1
Oliven und Erdnußöl	905	8	99	8	—	—	—	—	170	185	—	—	—	1
Lebertran	928	8	100	8	63 000	—	8	1 000 00	—	—	—	—	—	8
					0 020	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Rindfleisch ohne Fettgehalt	98	22	1	8	—	0 170	1 500	—	110	276	2 8	10	40	60
Rindfleisch fett	307	19	25	8	—	0 039	—	—	—	—	—	—	—	50
					0 020	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Kalbfleisch	145	19	7	8	—	0 040	—	—	130	320	—	17	44	71
					0 020	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Schweinefleisch fett	204	17	20	8	—	0 740	1 500	—	110	3 5	—	57	29	50
					0 900	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Hammelfleisch	335	17	28	8	—	0 180	—	—	170	353	—	15	30	4
Kaninchfleisch fett	220	21	14	8	—	—	1 900	—	84	398	—	19	55	63

## Normaler Nahrungsbedarf und Kostmaße

Tabelle 79 (Fortsetzung)

100 g	C	H	P	Asch	A	B	C	D	Asch	Ca	Fe	Na	K	Wasser
	g	g	g	mg	mg	mg	mg	g	mg	mg	mg	mg	mg	g
Pferdefleisch	115	2	3	1	84	1200	—	—	36	—	13	06	4	—
Leber I nd	110	19	4	3	—	0 460	30 000	4,0	140	0,1	1	3	3	12
Niere I nd	110	9	8	8	—	0 180	18 000	—	—	460	—	—	—	81
Zunge Rind	5	16	17	8	—	0 80	6 600	—	—	—	—	—	—	70
Brust halb	110	7	1	8	—	0 090	—	—	460	—	—	—	—	31 81
Blut	—	10	8	8	—	—	3 800	—	—	—	—	—	—	13,40
Schinken roh	370	4	21	8	—	0 300	—	—	5000	5,3	—	—	—	10
Schinken gek	410	9	31	8	—	0 300	—	—	—	—	—	—	—	—
Speck geräuch	6	6	68	—	—	0,30	—	—	100	1,0	—	0,8	6	9
Mettwurst (Schwein)	114	18	40	8	0 140	0 40	—	—	—	—	—	—	—	35
Bratwurst	103	13	28	8	0 11	—	—	—	—	—	—	—	—	4
Blutwurst	11	10	10	—	0 100	—	—	—	—	—	—	—	—	60
Leberwurst	34	16	33	8	0 400	—	—	—	—	—	—	—	—	4
Salami	104	29	49	—	0 40	0 300	—	—	100	—	—	—	—	17
Ham	100	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4
Reis	100	—	—	—	—	100	—	—	—	—	—	—	—	6
Huhn	10	10	—	—	—	100	—	—	—	—	—	—	—	374
Gans	30	18	30	—	—	100	—	—	—	—	—	—	—	40
Fente	130	20	6	—	—	7 800	—	—	140	—	—	—	—	3
Hering frisch	120	10	7	8	0 084	0 030	1300 00	—	—	20	20	10	—	—
Bückling	185	20	9	8	0 090	0 100	1300 00	—	380	—	—	—	—	—
Sprotten	—	1	15	8	0 08	0 030	—	—	310	—	—	—	—	60
Sch. Fisch	—	1	15	8	0 08	0 030	—	—	390	340	—	—	—	316 82
Kunfisch	—	1	15	8	0 08	0 030	—	—	—	—	—	—	—	—
geräuchert	100	23	1	8	1 600	—	1 00	—	—	—	—	—	—	230 130 51
Aal geräuchert	30	18	5	8	0 300	0 150	1 000	—	100	20	—	4	16	24
Karpfen	140	16	8	8	0 150	—	—	—	—	—	—	—	—	91
Muscusculi	80	10	1	1	0 015	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Fisch	—	—	—	—	0 010	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Vollmilch (Kuh)	60	4	4	4	0 033	0 04	16,0	0,21	160	100	0 00	106	014	—
Ziegenmilch	60	4	4	4	0 033	—	5,00	—	—	14	—	100	101 8	—
Schafmilch	100	6	1	3	0 033	—	6 000	—	—	—	—	—	—	91
Stutenmilch	41	—	—	—	0 006	0 043	1 000	—	—	—	—	—	—	91
Magermilch	3	4	—	—	0 006	0 043	1 000	—	—	—	—	—	—	—
Buttermilch	3	4	1	3	0 01	0 030	0 800	—	—	—	—	—	—	—
Molke süß	—	1	—	—	0 30	—	—	—	—	—	—	—	—	—
R. Lm	1	1	4	10	0 30	0 000	0 000	5 00	130	106	—	—	—	—

Tabelle 29 (Fortsetzung)

100 g	Cal	Eiweiß g	Fett g	Kohlenhydrate g	Vitamine				Kochsalz mg	Kalium mg	Eisen mg	Calcium mg	Phosphor mg	Natrium mg
					A (Carot.) mg	B mg	C mg	D γ						
Apfelsaft frisch	59	9	9	13	(0 046)	0 020	9	9	—	—	—	—	—	84
Traubensaft frisch	79	1	9	18	(0 015)	—	1 700	9	33	210	—	18	2	80
Apfelsinensaft frisch	61	1	9	13	(0 3 0)	—	49 000	9	—	—	—	—	—	84
Tomatensaft	14	1	9	2	(0 480)	—	—	—	—	—	—	—	—	85
Marmeladen: D	2 0	1	9	60	—	—	—	—	—	—	—	—	—	40
Pflaumenmus	237	—	9	3	—	—	—	—	—	—	—	—	—	40
Gelee	310	9	9	7	—	—	—	—	—	—	—	—	—	94
Kochzucker	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
weißer Zucker	400	9	9	93	9	9	9	9	9	9	0 1	9	9	9
Sirup	303	10	9	65	—	—	—	—	(b pur)	—	9 7	—	—	9 3
Blütenhonig	334	9	9	81	—	9	2 000	9	(% pur)	—	0 9	—	—	19
Kunsthonig	302	9	9	74	—	—	—	—	—	—	—	—	—	9
Marzipan	480	8	23	58	—	—	—	—	—	—	—	—	—	10
Walnuß trocken ohne Schale	666	17	59	13	(0 540)	0 480	18 700	—	170	44	—	144	410	7
Haselnuß trocken ohne Schale	682	17	63	7	(0 275)	0 460	8 000	—	110	6 0	—	284	356	7
Erdnuß trocken ohne Schale	591	28	4	16	(0 138)	0 540	—	—	190	580	1 9	148	486	8
Mandel trocken ohne Schale	637	21	53	13	(0 175)	0 110	6 500	—	66	830	—	383	458	6
Kastanie frisch ohne Schale	226	6	4	40	—	0 135	30 000	—	—	515	—	33	97	47
Olive Frucht fleisch	417	3	40	9	—	—	—	—	—	1060	—	—	—	96
Butter un gesalzen	785	1	80	1	1 140 (0 734)	9	6 300	4 00	690	52	0 2	23	91	18
Butterschmalz	903	9	97	9	—	—	—	—	9	—	—	9	—	9
Schweineschmalz	925	9	100	9	—	—	—	—	—	35	9	1	3	9
Pindertalg	915	1	98	9	(0 165)	—	0 600	—	—	—	—	—	—	1
Margarine unge salzen	791	1	85	9	9	—	—	—	100	4	—	3	1	12
Olive und Erd nußöl	925	9	99	9	—	—	—	—	1 0	18	—	—	—	9
Lebertran	9 8	9	100	9	63 000 0 022	—	—	1200 00	—	—	—	—	—	9
Rindfleisch ohne Fettgehalt	98	22	1	9	—	0 170	1 500	—	110	2 8	2 8	12 24	6	55
Rindfleisch fett	307	19	2	2	—	0 039	—	—	—	—	—	—	—	—
Kalb fleisch	145	19	7	9	—	0 010	—	—	130	320	—	17 24	71	—
Schweinefleisch fett	254	17	20	9	—	0 140	1 500	—	110	3 5	—	57	9 50	—
Lammfleisch fett	33	17	28	9	—	0 190	—	—	170	353	—	15 230	54	—
Kammfleisch fett	220	21	14	9	—	—	1 900	—	84	398	—	19 255	63	—

Table 9 (Fortsetzung)

100 g	Cal	E we B	Fett	Asch	A (C ot)	Vit B	in C	D	—	K lum	Flan	C & m	ino	Wase
	g	g	g	g	mg	mg	mg	g	mg	mg	mg	mg	mg	g
Pferdefleisch	115	3	3	1	—	—	1 900	—	—	3 76	—	13	06	74
Leber Rind	115	18	4	3	—	0 460	35 000	4 50	140	20 5	1 2 1	3 1	8 2	2 81
Hirn Rind	115	9	8	8	—	0 180	18 000	—	90	—	—	—	—	—
Zunge Rind	115	16	17	11	—	0 85	6 600	—	—	466	—	20	68	66
Bries Kalb	115	7	1	8	—	0 090	—	—	200	—	—	—	—	—
Blut	77	19	8	8	—	8	3 800	—	460	—	—	8	31	81
Schinken roh	3 0	4	4	8	—	0 3 5	—	—	5000	573	—	22	13 5	49
Schinken gek.	410	0 4	34	8	—	0 690	—	—	—	—	2 5	—	—	29
Speck gesalzen	6 50	11	65	8	—	0 360	—	—	12 0	15	0 8	6	9 5	10
Mettwurst (Schwein)	544	18	40	8	—	0 140	0 4 0	—	—	—	—	—	—	35
Bratwurst	29	13	6	8	—	0 015	—	—	—	—	—	—	—	4 2
Blutwurst	10	10	10	0 0	—	0 100	—	—	—	—	—	—	—	80
Leberwurst	395	16	33	5	—	0 4 0	0 300	—	—	—	—	—	—	42
Salami	564	2 8	48	8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1 7
Hase	100	0 2	1	8	—	—	—	—	160	—	—	—	—	74
Reh	100	20	2	8	—	—	—	—	110	—	—	—	—	8
Huhn	120	19	5	8	—	—	—	—	140	4 0	1 9	11	50	74
Gans	36 5	16	30	8	—	—	12 900	—	200	—	—	—	—	40
Ente	130	0 0	5	8	—	—	7 800	—	140	—	—	—	—	—
Hering frisch	1 5	15	7	8	—	0 084	—	1300 00	270	0 00	1 0	—	—	1 5
Buckling	165	20	9	8	—	0 090	—	1300 00	380	—	—	—	—	—
Sprotten	3	0 1	15	8	—	0 030	—	250 00	310	—	—	—	—	80
Schellfisch	75	16	1	8	—	0 110	—	—	390	340	—	23	165	9 0
Flundern	100	23	1	8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	72
geräuchert	100	23	1	8	—	1 600	—	—	—	—	—	—	—	—
Aal geräuchert	30	18	25	8	—	0 380	1 700	—	—	—	—	30	13	51
Karpfen	140	16	8	8	—	0 180	1 000	—	100	0 60	—	42	16	74
Miesmuschel	8	16	1	1	—	0 015	—	++	—	—	—	—	—	81
Fleisch	8	16	1	1	—	0 060	—	—	—	—	—	—	—	—
Vollmilch (Kuh)	67	4	4	5	—	0 033	0 04	1 6 0	160	160	0 07	1 06	94	87
Ziegenmilch	69	4	4	4	—	0 068	—	5 500	—	145	—	129	104	87
Schafmilch	109	6	7	11	—	0 03 5	—	6 000	—	—	—	—	—	81
Stutenmilch	41	11	1	11	—	—	—	—	—	—	—	—	—	91
Magermilch	37	4	8	5	—	0 006	0 043	1 000	160	196	—	114	6	91
Buttermilch	37	4	1	4	—	0 01 7	0 030	0 800	160	151	—	106	98	81
Molke süß	0 6	1	8	5	—	—	—	—	110	11	—	01	33	94
Pflm	1 4	4	10	4	—	0 3 0	0 060	0 900	130	1 06	—	91	5	82



Tabelle 29 (Fortsetzung)

100 g	Cal	Ei weiß g	Fett g	Kohlen- hydrate g	Vitamina A (Carot) mg	B mg	C mg	D γ	Koch- salz mg	Kalium mg	Ca mg	Cal mg	P mg	Wasser g
Vollmilchpulver	504	25	27	37	0 171 (0 223)	0 250	1 800	—	—	—	0 17	—	—	5
Kondens-Milch ohne Zucker	164	8	9	11	+	0 150	1 900	—	130	293	—	—	—	70
Quark	90	16	1	4	—	—	1 100	—	200	175	—	63	194	77
					+									
Magerkäse ungesalzen	200	37	6	8	(—) 1 000	0 000	1 000	—	560	515	0 57	112	367	40
Rahmkäse ungesalzen	315	17	26	1	(—) 2 380	0 005	1 000	—	200	230	—	—	—	50
Hühnerrei 100 g (1 Ei = 45 g ohne Schale)	166	13	12	1	(2 580)	0 090	8	10 00	210	154	2 7	68	24	14
Weißer 100 g (1 Weißer = 30 g 1 D)	58	12	8	1	8	8	8	8	310	163	8	38	27	88
Gelber 100 g (1 Gelber = 10 g 1 D)	362	16	32	8	1 190 (1 200)	0 270	8	30 00	46	136	7 2	136	66	51
1 Ganses (nicht 100 g!)	269	20	30	8	—	—	8	—	—	—	—	—	—	71
1 Entenei (nicht 100 g!)	114	8	9	8	(0 120)	0 180	8	—	—	—	—	—	—	10
Volltrocken- pulver	544	38	42	8	—	—	8	27 00	—	—	—	—	—	7
Kakao wenig extrakt	485	22	27	31	—	8	—	300 00	53	980	—	81	98	8
Kochschokolade	536	7	28	62	—	—	—	—	200	45	—	36	185	1
Milchschokolade	575	9	30	53	—	—	—	—	200	260	—	204	14	1
Pralinen	400	3	15	73	—	—	—	—	—	—	—	—	—	8
Kaffeebohnen geröstet	204	14	14	4	—	—	—	—	46	162	—	139	183	3
Tee	173	24	8	—	—	—	—	—	130	1480	—	464	30	9

100 g	Cal	Ei weiß g	Alk. hol g	Kohlen- hydrate g	Vitamina A (Carot) mg	B mg	C mg	D γ	Koch- salz mg	Kalium mg	Ca mg	Cal mg	P mg	Wasser g
Apfelwein	62	3	4—5	1	—	—	8	—	10	66	11	11	6	—
Deutsche Weine 1 D	62	2	7—8	8	—	—	8	—	7	63	—	9	18	—
Malaga	163	22	12—13	18	—	—	8	—	166	2	7	19	—	—
Sekt trocken	81	8	10	1	—	—	—	—	4	122	(Spur)	(Spur)	20	—
Kognak	336	—	48	8	—	—	8	—	—	—	—	—	—	—
Benediktiner	403	—	39	33	—	—	8	—	—	—	—	—	—	—
Bier	45—70	5	3—5	5	—	0 009	8	—	15	86	1	6	42	—

Die Zahlen der Tabelle 29 sind absichtlich etwas summarisch gehalten, da sie nur zur Orientierung dienen sollen. Hinsichtlich aller detaillierteren Angaben sei auf die eingehenden Nahrungsmitteltabellen von KONIG SCHALL McLESTER u. a. verwiesen. Am eingehendsten und umfassendsten ist die obige große Tab. 29 von H. GLATZEL.

Um für Deutschland eine einheitliche Berechnung wenigstens für die Calorien durchzuführen hat der *alliierte Kontrollrat* im April 1947 für die wichtigsten Lebensmittel folgende Werte pro 100 g festgesetzt

Fleisch	160 Cal	Quark	140 Cal	Suppenzeugnisse	350 Cal
Irishfisch	140	Brot	40	Puddingpulver	601
Eier	140	Weizenmehl	357	Frischgemüse	20
Trockenei	100	Roggen	249	Trockengemüse	357
11 Vollmilch	570	Nahrmittel	350	Gemüsekonserven	35
11 Mag. milch	310	Halsenfrüchte	300	Erdnüsse	601
Trockenmilch	100	Zucker	400	Apfelmus	80
Fett	720	Kakao	329	Obatkonserven	250
Hartkase	58	Schokolade	516	Marmelade	250

Vergleicht man diese Angaben mit den Zahlen der anderen Tab 28 u 29 so bestehen auch hier wieder zum Teil sehr erhebliche Differenzen besonders beim Fisch. Wie Analysen von HARMSEN zeigten sind mit Ausnahme der Trockenmilch alle Calorienwerte zu hoch angesetzt für Fisch und Fleisch sogar um 100%. So kam es daß z. B. in der 102. Periode in der britischen Zone statt der amtlichen 931.7 Cal de facto nur 818.3 Cal dem Normalverbraucher zur Verfügung standen.

Während wir hinsichtlich des menschlichen Bedarfs an Calorien und den 3 Hauptnährstoffen genügend orientiert sind ist unser Kenntnis vom Bedarf an Mineralstoffen noch recht lückenhaft insbesondere gilt dies für die sogenannten Spurenelemente mit Ausnahme von Eisen und Jod. Diese Mängel sind praktisch von keiner sehr großen Bedeutung da im allgemeinen mit der Zufuhr der die Hauptnährstoffe enthaltenden Nahrungsmittel auch der Mineralbedarf genügend gedeckt ist. In der folgenden Tabelle 30 sind die bisher in der Literatur gemachten Angaben für die wichtigsten Mineralstoffe zusammengestellt.

Tab B 30 Mineralbedarf des menschlichen Organismus

	Na Cl	C	P	K	Mg	S	Fe	Cu	J
Taglicher Bedarf in g	10-15 min. max. 2-3	10-15 minimal 0	4-17 0.1-1.2 P	4-4	0.6 minimal 0.2	0.6-0.8 -0.6 0.06-0.07	150 minimal 0.06-0.07	0.1	0.15-0.3

Durchschnittswerte lassen sich eben nicht geben.

Auch der Wasserbedarf des Menschen stellt für die Praxis der Ernährung kein Problem dar da die Nahrungsmittel meist selbst und jedenfalls bei ihrer Bereitung genügende Wassermengen enthalten. Einfach und zweckmäßig ist die Berechnung 1 cm<sup>3</sup> Wasser pro 1 Cal. Das ist eine gute Bezugseinheit da sie die außerordentlich starke Abhängigkeit der aufgenommenen Wassermenge von der Nahrungszufuhr zum Ausdruck bringt.

Eine Sonderfrage ist die ob die in der Nahrung enthaltene und bei ihrer Verbrennung entstehende Wassermenge den Bedarf deckt d. h. ob noch eine Extrazufuhr in Form von Flüssigkeit stattfinden soll. Diese Frage ist für die meisten Menschen zu bejahen da sich ein Durstgefühl einstellt wenn sie lediglich auf das Wasser in der aufgenommenen Nahrung angewiesen sind doch gibt es auch Menschen die ohne Beschwerden und Beeinträchtigung ihres Gesundheitszustandes lange Zeit hindurch eine salzarme Trockenfütterung vertragen.

Im allgemeinen wird aber eine Extrazufuhr von  $\frac{1}{2}$  -  $\frac{3}{4}$  l verlangt und ist auch vor allem zur Entlastung der Nieren wünschenswert.

Schließlich ist auch noch der wünschenswerte Gehalt der Nahrung an Vitaminen zu besprechen. Auch hier gilt im allgemeinen die Feststellung daß eine sonst ausreichende Kost stets auch genügend Vitamine enthält. War das nicht der Fall so hatte es schon längst und nicht erst in den letzten Dezennien eine Vitamin

## Ernährungsregime

forschung gegeben Immerhin ist der Vitaminbedarf manchmal so wechselnd und die kuchenmäßige Zubereitung der Vitaminträger häufiger mit solchen Verlusten verknüpft daß unerwünschte auf die Dauer schädliche Defizite im Körper entstehen so daß die Kenntnis des Bedarfs an den einzelnen Vitaminen nicht nur theoretisches Interesse sondern auch eminent praktisches für die Normalernährung hat Leider sind wir noch nicht in der Lage für jedes für den Menschen notwendige Vitamin den Minimal oder Optimalbedarf anzugeben

Die folgende Tab 31 bringt was bisher darüber bekannt ist

Tabelle 31 Vitaminbedarf des gesunden Menschen Nach den 1913 revidierten Angaben des von mir etwas erweiterten amerikanischen National Research Council in mg oder internationalen Einheiten (i.E.)

	A	B	B	Nicotin säure	Pyridoxin (Adernin)	Fol säure	C	D	E	P
Optimal bedarf in mg	5000	1-18	15-20	12-15	2-4	2-3	20-100	400 i.E.	10-20	30
— 6000 i.E.										

Bei diesen modernsten Zahlen handelt es sich nur um approximative Werte [detaillierte Tabelle auch hinsichtlich Kindern Frauen zu verschiedenen Zeiten sowie bei Arbeit siehe LANG RANKE (Z S 211) ferner bei GLATZEL (Tab 29)] Die meisten Angaben gelten nur für einen etwa 70 kg schweren gesunden Menschen und eine 56 kg schwere Frau ohne stärkere körperliche Arbeit bei der üblichen gemischten Kost in zweckmäßiger Zubereitung und bei normaler Resorption Die Werte für Frauen liegen bei Schwangerschaft und Laktation wesentlich höher meist um etwa 50-100% Bei Säuglingen und Kindern sind sie absolut niedriger relativ aufs Gewicht bezogen aber wesentlich höher Bei der Fülle von Faktoren die auf den Vitaminbedarf einwirken besonders bei schwerer Arbeit und Krankheiten ist es unmöglich Standardzahlen aufzustellen Mangelsymptome treten gewöhnlich erst nach sehr langer Vitaminunterernährung auf wenn es überhaupt zu solchen kommt Im übrigen sei auf das Kapitel Vitamine und Avitaminosen verwiesen

## 2 Die Hauptnahrungsmittel, ihre Zusammensetzung, Zubereitung, Verdaulichkeit und Bekommlichkeit

Die Nahrungsmittel sind die Träger der Nährstoffe die in ihnen abgesehen von Zucker und Öl in wechselnder Zusammensetzung und Menge enthalten sind Wir verlangen von unserer Nahrung aber nicht nur daß sie alle Nährstoffe in genügender Menge enthält sondern sie muß auch schmackhaft gut verdaulich und bekommlich sein Das Essen ist zwar heute für den Kulturmenschen keine heilige Handlung mehr wie vielfach früher im Altertum und zum Teil auch heute noch bei manchen Primitive aber eine gewisse Heiligung liegt auch heute in dem bei religiösen Menschen weitverbreiteten Tischgebet Darüber hinaus ist aber auch heute ganz allgemein beim gebildeten Menschen der nicht nur primitiv animalisch seinen Hunger stillt das Essen eine Art Kulturhandlung Der berühmte Gastro- nom BRILLAT SAVARIN ging schon 1825 so weit daß er den Ausspruch tat sage nur was du ißt und ich sage dir was du bist

Es gibt zweifellos eine Kultur des Essens die darauf Rücksicht nimmt daß bei diesem Akte nicht nur Mund und Zähne beteiligt sind sondern auch 3 wichtige Sinnesorgane Auge Nase und Geschmacksempfindungen Auch die müssen zu ihrem Rechte kommen Auch das verlangt man von der Küche Die Zubereitung und das Anrichten der Speisen muß möglichst so vorgenommen werden daß das Essen mit Lustgefühlen auch feinerer Art verknüpft ist Das gilt nicht nur für den

Gesunden sondern erst recht möglichst auch für den Kranken. Diese psychische Situation ist auch für die Verdauungsvorgänge im Magen und Darm von Bedeutung. Seit PAWLOW spricht man mit Recht von einem *Succus psychicus* d. h. einer vermehrten Verdauungsaftproduktion aus psychischen Gründen.

Verdaulichkeit und Bekömmlichkeit einer Nahrung ist nicht das gleiche wie vielfach angenommen wird. Die Verdaulichkeit bezieht sich lediglich auf die fermentative Zerlegung der Nahrungstoffe im Magendarmkanal. Streng genommen gehört nicht einmal die Resorption der Spaltungsprodukte dazu. Die Bekömmlichkeit ist schwerer zu definieren. Sie beruht sowohl auf subjektiven Empfindungen wie auf objektiven Vorgängen der Verdauung, Aufsaugung und Verarbeitung der Nahrungstoffe im intermediären Stoffwechsel.

H. VON HOSSLER (Z) hat diesen ganzen Fragen eine ausgezeichnete monographische Studie gewidmet, die kürzlich in 2. Auflage erschienen ist. Wegen aller Detailfragen sei hier auf sie verwiesen. Auch HEUTKE hat über diese Dinge ein sehr wertvolles Buch *Diatetik* geschrieben.

Hinsichtlich Zubereitung und Konservierung der Nahrungsmittel sei auf die eingehende Darstellung von DIPHAIR in der Ernährung [(Z) S. 135 ff.] verwiesen.

Über die Verdaulichkeit der Nahrung gibt die Menge und Zusammensetzung des Stuhls im Vergleich zur Einnahme Auskunft. Dabei ist aber zu bedenken, daß ein großer Teil der im Stuhl enthaltenen Stoffe gar nicht aus der eingenommenen Nahrung sondern aus Darmsekreten, Ausscheidungen in den Darm und aus Bakterien stammt. Das beweist die Tatsache, daß auch der Hungernde kleine Mengen Kot produziert. Der tägliche N-Gehalt betrug bei CERRI sogar 0,316 g, bei BREITHAUPT und anderen Hungernden 0,11–0,13 g (zit. bei IVSK). Bei ganz eiweißfreier Kost steigen die Zahlen auf ein Mehrfaches (0,5–0,9 g RIEDER). Der Fettgehalt kann bis zu 2 g betragen.

Die Ausnutzung der verschiedenen Nahrungsmittel beurteilt nach der im Stuhl wiedererscheinenden Menge ist sehr verschieden. Am besten bei Fleisch, Zucker und Butter, am schlechtesten bei Gemüse und einigen Obstsorten. Vor allem PUNKE und THOMAS haben darüber zahlreiche vielfach variierte Versuche angestellt. Ausnutzungstabellen für die wichtigsten Nahrungsmittel hinsichtlich Calorien und Eiweißgehalt finden sich bei PEIN. Die Ausnutzung des einzelnen Nahrungstoffes ist eine ganz verschiedene, je nachdem in welchem Nahrungsmittel er enthalten ist. Er beträgt für das animalische Eiweiß 97 % für das pflanzliche in Gemüse 84 %. Die entsprechenden Zahlen für Fett sind 9–90 % nur für die Kohlenhydrate sind sie praktisch gleich (98–97 %).

Als Durchschnittszahlen für die Verdaulichkeit einer ausreichenden gemischten Kost beim Menschen sind nach PUNKE (Z) ATWATER (Z) zu a.

Eiweiß	97
Kohlenhydrate	97
Fett	95
Calorien	etwa 90 %

Die Bekömmlichkeit der Nahrung ist von einer Fülle von Faktoren abhängig, die in 1. Linie die Nahrung, daneben aber auch manchmal besonders bei Krankheiten den Es er betreffen. Maßgebend ist bei der Nahrung sowohl die chemische wie die physikalische Beschaffenheit.

In erster Beziehung ist es die Art der Kohlenhydrate (Zucker, Stärke, Cellulose), die Verteilung der Fette sowie Menge und Art von Salzen, Extraktivstoffen und Gewürzen.

Als physikalische Faktoren für die Bekömmlichkeit führt V. HOSSLER folgende an: Menge, Stückgröße, Härte, Zerteilbarkeit, Zähigkeit, Quellbarkeit, Oberfläche, Temperatur, Emulsionsfähigkeit, Wassergehalt der Nahrung.

forschung gegeben Immerhin ist der Vitaminbedarf manchmal so wechselnd und die kuchenmäßige Zubereitung der Vitaminträger häufiger mit solchen Verlusten verknüpft daß unerwünschte auf die Dauer schädliche Defizite im Körper entstehen so daß die Kenntnis des Bedarfs an den einzelnen Vitaminen nicht nur theoretisches Interesse sondern auch eminent praktisches für die Normalernährung hat Leider sind wir noch nicht in der Lage für jedes für den Menschen notwendige Vitamin den Minimal oder Optimalbedarf anzugeben

Die folgende Tab 31 bringt was bisher darüber bekannt ist

Tabelle 31 Vitaminbedarf des gesunden Menschen nach den 1918 revidierten Angaben des von mir etwas erweiterten amerikanischen National Research Council in mg oder internationalen Einheiten (iE)

	A	B	Pyridoxin (Ad mals)	Fol säure	C	D	E	F
Optimal bedarf in mg	5000	1-18	15-20	12-15	2-4	2-3	20-100	400 iE
	6000 iE						10-20	30

Bei diesen modernsten Zahlen handelt es sich nur um approximative Werte [detaillierte Tabelle auch hinsichtlich Kindern Frauen zu verschiedenen Zeiten sowie bei Arbeit siehe LANG RANKE (Z S 211) ferner bei GLATZEL (Tab 29)] Die meisten Angaben gelten nur für einen etwa 70 kg schweren gesunden Menschen und eine 56 kg schwere Frau ohne stärkere körperliche Arbeit bei der üblichen gemischten Kost in zweckmäßiger Zubereitung und bei normaler Resorption Die Werte für Frauen liegen bei Schwangerschaft und Laktation wesentlich höher meist um etwa 50-100% Bei Säuglingen und Kindern sind sie absolut niedriger relativ aufs Gewicht bezogen aber wesentlich höher Bei der Fülle von Faktoren die auf den Vitaminbedarf einwirken besonders bei schwerer Arbeit und Krankheiten ist es unmöglich Standardzahlen aufzustellen Mangelsymptome treten gewöhnlich erst nach sehr langer Vitaminunterernährung auf wenn es überhaupt zu solchen kommt Im übrigen sei auf das Kapitel Vitamine und Avitaminosen verwiesen

## 2 Die Hauptnahrungsmittel, ihre Zusammensetzung, Zubereitung, Verdaulichkeit und Bekommlichkeit

Die Nahrungsmittel sind die Träger der Nährstoffe die in ihnen abgesehen von Zucker und Öl in wechselnder Zusammensetzung und Menge enthalten sind Wir verlangen von unserer Nahrung aber nicht nur daß sie alle Nährstoffe in genügender Menge enthält sondern sie muß auch schmackhaft gut verdaulich und bekommlich sein Das Essen ist zwar heute für den Kulturmenschen keine heilige Handlung mehr wie vielfach früher im Altertum und zum Teil auch heute noch bei manchen primitiven aber eine gewisse Heiligung liegt auch heute in dem bei religiösen Menschen weitverbreiteten Tischgebet Darüber hinaus ist aber auch heute ganz allgemein beim gebildeten Menschen der nicht nur primitiv animalisch seinen Hunger stillt das Essen eine Art Kulturhandlung Der berühmte Gastronom BRILLAT SAVARIN ging schon 1825 so weit daß er den Anspruch tat sage mir was du ißt und ich sage dir was du bist

Es gibt zweifellos eine Kultur des Essens die darauf Puckst nicht nimmt daß bei diesem Akte nicht nur Mund und Zähne beteiligt sind sondern auch 11 wichtige Sinnesorgane Auge Nase und Geschmacksempfindungen Auch die massen zu ihrem Pechte kommen Auch das verlangt man von der Küche Die Zubereitung und das Anrichten der Speisen muß möglichst so vorgenommen werden daß das Essen mit Lustgefühlen auch feinerer Art verknüpft ist Das gilt nicht nur für den

Gesunden sondern erst recht möglichst auch für den Kranken. Diese psychische Situation ist auch für die Verdauungsvorgänge im Magen und Darm von Bedeutung. Seit PAWLOW spricht man mit Recht von einem Succus psychicus d. h. einer vermehrten Verdauungssafteproduktion aus psychischen Gründen.

Verdaulichkeit und Bekommlichkeit einer Nahrung ist nicht das gleiche wie vielfach angenommen wird. Die Verdaulichkeit bezieht sich lediglich auf die fermentative Zerlegung der Nahrungsstoffe im Magendarmkanal. Streng genommen gehört nicht einmal die Resorption der Spaltungsprodukte dazu. Die Bekommlichkeit ist schwerer zu definieren. Sie beruht sowohl auf subjektiven Empfindungen wie auf objektiven Vorgängen der Verdauung, Aufsaugung und Verarbeitung der Nährstoffe im intermediären Stoffwechsel.

H. von HOSLIR (Z) hat diesen ganzen Fragen eine ausgezeichnete monographische Studie gewidmet, die kürzlich in 2. Auflage erschienen ist. Wegen aller Detailfragen sei hier auf sie verwiesen. Auch HEUPKE hat über diese Dinge ein sehr wertvolles Buch „Dietetik“ geschrieben.

Hinsichtlich Zubereitung und Konservierung der Nahrungsmittel sei auf die eingehende Darstellung von DREYER in der Ernährung [(Z) III 135ff.] verwiesen.

Über die Verdaulichkeit der Nahrung gibt die Menge und Zusammensetzung des Stuhls im Vergleich zur Einfuhr Auskunft. Dabei ist aber zu bedenken, daß ein großer Teil der im Stuhl enthaltenen Stoffe gar nicht aus der eingenommenen Nahrung sondern aus Darmekreten, Ausscheidungen in den Darm und aus Bakterien stammt. Das beweist die Tatsache, daß auch der Hungernde kleine Mengen Kot produziert. Der tägliche N-Gehalt betrug bei CETTI sogar 0,316 g bei BREITHAUPT und anderen Hungernden 0,11–0,13 g (zit. bei LUSK). Bei ganz erweißfreier Kost steigen die Zahlen auf ein Mehrfaches (0,5–0,9 g FIEDER). Der Fettgehalt kann bis zu 2 g betragen.

Die Ausnutzung der verschiedenen Nahrungsmittel beurteilt nach der im Stuhl wiedererscheinenden Menge ist sehr verschieden. Am besten bei Fleisch, Zucker und Butter, am schlechtesten bei Gemüse und einigen Obstsorten. Vor allem RUNNER und THOMAS haben darüber zahlreiche, vielfach variierte Versuche angestellt. Ausnutzungstabellen für die wichtigsten Nahrungsmittel hinsichtlich Calorien und Eiweißgehalt finden sich bei PEIS. Die Ausnutzung des einzelnen Nährstoffes ist eine ganz verschiedene, je nachdem in welchem Nahrungsmittel er enthalten ist. Er beträgt für das animalische Eiweiß 97%, für das pflanzliche in Gemüse 84%. Die entsprechenden Zahlen für Fett sind 95–99%, nur für die Kohlenhydrate sind sie praktisch gleich (98–97%).

Als Durchschnittszahlen für die Verdaulichkeit einer ausreichenden gemischten Kost beim Menschen sind nach REBNER (Z) ATWATER (Z) u. a.

Eiweiß	97
Kohlenhydrate	97
Fett	95
Calorien	etwa 90%

Die Bekommlichkeit der Nahrung ist von einer Fülle von Faktoren abhängig, die in 1. Linie die Nahrung, daneben aber auch manchmal besonders bei Krankheiten den Esser betreffen. Maßgebend ist bei der Nahrung sowohl die chemische wie die physikalische Beschaffenheit.

In erster Beziehung ist es die Art der Kohlenhydrate (Zucker, Stärke, Cellulose), die Verteilung der Fette sowie Menge und Art von Salzen, Extraktivstoffen und Gewürzen.

Als physikalische Faktoren für die Bekommlichkeit führt v. HOSLIR folgende an: Menge, Stückgröße, Härte, Zerteilbarkeit, Zähigkeit, Quellbarkeit, Oberfläche, Temperatur, Emulsionsfähigkeit, Wassergehalt der Nahrung.

## Ernährungsregime

forschung gegeben Immerhin ist der Vitaminbedarf manchmal so wechselnd und die kuchenmäßige Zubereitung der Vitaminträger häufiger mit solchen Verlusten verknüpft, daß unerwünschte auf die Dauer schädliche Defizite im Körper entstehen so daß die Kenntnis des Bedarfs an den einzelnen Vitaminen nicht nur theoretisches Interesse sondern auch eminent praktisches für die Normalernährung hat. Leider sind wir noch nicht in der Lage für jedes für den Menschen notwendige Vitamin den Minimal oder Optimalbedarf anzugeben. Die folgende Tab. 31 bringt was bisher darüber bekannt ist.

Tabelle 31 Vitaminbedarf des gesunden Menschen nach den 1918 revidierten Angaben des von der amerikanischen National Research Council in mg oder internationalen Einheiten (I.E.)

Optimal bedarf in mg	A	B <sub>1</sub>	B <sub>2</sub>	Nicotin amide	Pyridoxin (Ad. min)	Fol säure	C	D	E	P
	1000 —1000 I.E.	1—1.5	1.5—2.0	12—15	2—4	2—3	20—100	400 I.E.	10—20	

Bei diesen modernsten Zahlen handelt es sich nur um approximative Werte [detaillierte Tabelle auch hinsichtlich Kindern Frauen zu verschiedenen Zeiten sowie bei Arbeit siehe LANG RANKE (Z. S. 211) ferner bei GLATZEL (Tab. 29)]. Die meisten Angaben gelten nur für einen etwa 70 kg schweren gesunden Menschen und eine 66 kg schwere Frau ohne stärkere körperliche Arbeit bei der üblichen gemischten Kost in zweckmäßiger Zubereitung und bei normaler Persorption. Die Werte für Frauen liegen bei Schwangerschaft und Laktation wesentlich höher meist um etwa 50—100%. Bei Säuglingen und Kindern sind sie absolut niedriger relativ aufs Gewicht bezogen aber wesentlich höher. Bei der Fülle von Faktoren die auf den Vitaminbedarf einwirken besonders bei schwerer Arbeit und Krankheiten ist es unmöglich Standardzahlen aufzustellen. Mangelantriebe treten gewöhnlich erst nach sehr langer Vitaminunterernährung auf wenn es überhaupt zu solchen kommt. Im übrigen sei auf das Kapitel Vitamine und Avitaminosen verwiesen.

## 2 Die Hauptnahrungsmittel, ihre Zusammensetzung, Zubereitung, Verdaulichkeit und Bekommlichkeit

Die Nahrungsmittel sind die Träger der Nährstoffe die in ihnen abgesehen von Zucker und Öl in wechselnder Zusammensetzung und Menge enthalten sind. Wir verlangen von unserer Nahrung aber nicht nur daß sie alle Nährstoffe in genügender Menge enthält sondern sie muß auch schmackhaft gut verdaulich und bekommlich sein. Das Essen ist zwar heute für den Kulturmenschen keine heilige Handlung mehr wie vielfach früher im Altertum und zum Teil auch heute noch bei manchen primitiven aber eine gewisse Heiligung hegt auch heute in dem bei religiösen Menschen weitverbreiteten Tischgebet. Darüber hinaus ist aber auch heute ganz allgemein beim gebildeten Menschen der nicht nur primitiv animalisch seinen Hunger stillt das Essen eine Art Kulturhandlung. Der berühmte Gastro- nom BRILLAT SAVARIN schon 1825 so weit daß er den Ausspruch tat: sage mir was du ißt und ich sage dir was du bist.

Es gibt zweifellos eine Kultur des Essens die darauf Rücksicht nimmt daß bei diesem Akte nicht nur Mund und Zähne beteiligt sind sondern auch 3 wichtige Sinnesorgane Auge Nase und Geschmacksempfindungen. Auch die müssen zu ihrem Rechte kommen. Auch das verlangt so vorgenommen werden daß das Essen mit Lustgefühlen auch feinerer Art verknüpft ist. Das gilt nicht nur für den

Gesunden sondern erst recht möglichst auch für den Kranken. Diese psychische Situation ist auch für die Verdauungsvorgänge im Magen und Darm von Bedeutung. Seit PAWLOW spricht man mit Recht von einem *Succus psychicus* d. h. einer vermehrten Verdauungssaftproduktion aus psychischen Gründen.

Verdaulichkeit und Bekommlichkeit einer Nahrung ist nicht das gleiche wie vielfach angenommen wird. Die Verdaulichkeit bezieht sich lediglich auf die fermentative Zerlegung der Nahrungstoffe im Magendarmkanal. Streng genommen gehört nicht einmal die Resorption der Spaltungsprodukte dazu. Die Bekommlichkeit ist schwerer zu definieren. Sie beruht sowohl auf subjektiven Empfindungen wie auf objektiven Vorgängen der Verdauung, Aufsaugung und Verarbeitung der Nährstoffe im intermediären Stoffwechsel.

H. VON HOSSLIN (Z) hat diesen ganzen Fragen eine ausgezeichnete monographische Studie gewidmet, die kürzlich in 2. Auflage erschienen ist. Wegen aller Detailfragen sei hier auf sie verwiesen. Auch HEUPKE hat über diese Dinge ein sehr wertvolles Buch *Diatetik* geschrieben.

Hinsichtlich Zubereitung und Konservierung der Nahrungsmittel sei auf die eingehende Darstellung von DIEMER in der Ernährung ((Z) S. 135 ff.) verwiesen.

Über die Verdaulichkeit der Nahrung, gibt die Menge und Zusammensetzung des Stuhls im Vergleich zur Einfuhr Auskunft. Dabei ist aber zu bedenken, daß ein großer Teil der im Stuhl enthaltenen Stoffe gar nicht aus der eingenommenen Nahrung sondern aus Darmssekreten, Ausscheidungen in den Darm und aus Bakterien stammt. Das beweist die Tatsache, daß auch der Hungernde kleine Mengen Kot produziert. Der tägliche N-Gehalt betrug bei CETTI sogar 0,316 g, bei BREITHAUPT und anderen Hungernden 0,11–0,13 g (zit. bei LUSK). Bei ganz eiweißfreier Kost steigen die Zahlen auf ein Mehrfaches (0,5–0,9 g RIEDER). Der Fettgehalt kann bis zu 2 g betragen.

Die Ausnutzung der verschiedenen Nahrungsmittel beurteilt nach der im Stuhl wiedererscheinenden Menge ist sehr verschieden. Am besten bei Fleisch, Zucker und Butter, am schlechtesten bei Gemüse und einigen Obstsorten. Vor allem RUSSE und THOMAS haben darüber zahlreiche, vielfach variierte Versuche angestellt. Ausnutzungstabellen für die wichtigsten Nahrungsmittel hinsichtlich Calorien und Eiweißgehalt finden sich bei PEIN. Die Ausnutzung des einzelnen Nährstoffes ist eine ganz verschiedene, je nachdem in welchem Nahrungsmittel er enthalten ist. Er beträgt für das animalische Eiweiß 97%, für das pflanzliche in Gemüse 84%. Die entsprechenden Zahlen für Fett sind 95–99%, nur für die Kohlenhydrate sind sie praktisch gleich (98–99%).

Als Durchschnittszahlen für die Verdaulichkeit einer ausreichenden gemischten Kost beim Menschen sind nach PURVER (Z) ITWATER (Z) u. a.

Eiweiß	97 %
Kohlenhydrate	97
Fett	97 %
Calorien	etwa 90 %

Die Bekommlichkeit der Nahrung ist von einer Fülle von Faktoren abhängig, die in 1. Linie die Nahrung, daneben aber auch manchmal besonders bei Krankheiten den Esser betreffen. Maßgebend ist bei der Nahrung sowohl die chemische wie die physikalische Beschaffenheit.

In erster Beziehung ist es die Art der Kohlenhydrate (Zucker, Stärke, Cellulose), die Verteilung der Fette sowie Menge und Art von Salzen, Extraktivstoffen und Gewürzen.

Als physikalische Faktoren für die Bekommlichkeit führt v. HOSSLIN folgende an: Menge, Stückgröße, Härte, Zerteilbarkeit, Zähigkeit, Quellbarkeit, Oberfläche, Temperatur, Emulsionsfähigkeit, Wassergehalt der Nahrung.





Gesunden sondern erst recht möglichst auch für den Kranken. Diese psychische Situation ist auch für die Verdauungsvorgänge im Magen und Darm von Bedeutung. Seit PAWLOW spricht man mit Recht von einem *Succus psychicus* d. h. einer vermehrten Verdauungssäfteproduktion aus psychischen Gründen.

Verdaulichkeit und Bekommlichkeit einer Nahrung ist nicht das gleiche wie vielfach angenommen wird. Die Verdaulichkeit bezieht sich lediglich auf die fermentative Zerlegung der Nahrungsstoffe im Magendarmkanal. Streng genommen gehört nicht einmal die Resorption der Spaltungsprodukte dazu. Die Bekommlichkeit ist schwerer zu definieren. Sie beruht sowohl auf subjektiven Empfindungen wie auf objektiven Vorgängen der Verdauung, Aufsaugung und Verarbeitung der Nährstoffe im intermediären Stoffwechsel.

H. von HOLST (Z) hat diesen ganzen Fragen eine ausgezeichnete monographische Studie gewidmet, die kürzlich in 2. Auflage erschienen ist. Wegen aller Detailfragen sei hier auf sie verwiesen. Auch HEUTKE hat über diese Dinge ein sehr wertvolles Buch *Diatetik* geschrieben.

Hinichtlich Zubereitung und Konservierung der Nahrungsmittel sei auf die eingehende Darstellung von DIEMER in der Ernährung ((Z) III 135ff.) verwiesen.

Über die Verdaulichkeit der Nahrung gibt die Menge und Zusammensetzung des Stuhls im Vergleich zur Einfuhr Auskunft. Dabei ist aber zu bedenken, daß ein großer Teil der im Stuhl enthaltenen Stoffe gar nicht aus der eingenommenen Nahrung sondern aus Darmsekreten, Ausscheidungen in den Darm und aus Bakterien stammt. Das beweist die Tatsache, daß auch der Hungernde kleine Mengen Kot produziert. Der tägliche N-Gehalt betrug bei CATTI sogar 0,316 g bei BRITHAUPT und anderen Hungernden 0,11–0,13 g (zit. bei LUSK). Bei ganz eiweißfreier Kost steigen die Zahlen auf ein Mehrfaches (0,5–0,9 g RIEDER). Der Fettgehalt kann bis zu 2 g betragen.

Die Ausnutzung der verschiedenen Nahrungsmittel beurteilt nach der im Stuhl wiedererscheinenden Menge ist sehr verschieden. Am besten bei Fleisch, Zucker und Butter, am schlechtesten bei Gemüse und einigen Obstsorten. Vor allem PUNTER und THOMAS haben darüber zahlreiche vielfach variierte Versuche angestellt. Ausnutzungstabellen für die wichtigsten Nahrungsmittel hinsichtlich Calorien und Eiweißgehalt finden sich bei PEIV. Die Ausnutzung des einzelnen Nährstoffes ist eine ganz verschiedene, je nachdem in welchem Nahrungsmittel er enthalten ist. Er beträgt für das animalische Eiweiß 97%, für das pflanzliche in Gemüse 84%. Die entsprechenden Zahlen für Fett sind 93–99%, nur für die Kohlenhydrate sind sie praktisch gleich (98–99%).

Als Durchschnittszahlen für die Verdaulichkeit einer ausreichenden gemischten Kost beim Menschen sind nach PUBER (Z) ITWATER (Z) u. a.

Eiweiß	9
Kohlenhydrate	97%
Fett	9%
Calorien	etwa 90%

Die Bekommlichkeit der Nahrung ist von einer Fülle von Faktoren abhängig, die in 1. Linie die Nahrung, daneben aber auch manchmal besonders bei Krankheiten den Esser betreffen. Maßgebend ist bei der Nahrung sowohl die chemische wie die physikalische Beschaffenheit.

In erster Beziehung ist es die Art der Kohlenhydrate (Zucker, Stärke, Cellulose) die Verteilung der Fette sowie Menge und Art von Salzen, Extraktivstoffen und Gewürzen.

Als physikalische Faktoren für die Bekommlichkeit führt v. HOSSLER folgende an: Menge, Stückgröße, Härte, Zerteilbarkeit, Zähigkeit, Quellbarkeit, Oberfläche, Temperatur, Emulsionsfähigkeit, Wassergehalt der Nahrung.

Die Reaktionen des Organismus sind weitgehend abhängig von der individuellen Konstitution. Genau die gleiche Nahrung am gleichen Tisch kann dem einen behagen und den anderen belastigen. Besonders ist das der Fall, wenn gegen ein oder mehrere Nahrungsmittel eine Idiosynkrasie oder Anaphylaxie vorliegt. Daß Kranke sich oft wesentlich anders verhalten als Gesunde, ist selbstverständlich. doch soll in diesem Kapitel auf die Verwendung der einzelnen Nahrungsmittel für die Diättherapie der verschiedensten Krankheiten nicht eingegangen werden.

Weiter verlangen wir von einer richtigen Ernährung, daß die Nahrung uns sättigt nicht nur überhaupt, sondern auch für eine längere Zeit und die Nacht. Der sogenannte Sättigungswert hängt von diesen beiden Erfordernissen ab. Das Sättigungsgefühl ist ein in seiner Entstehung sehr komplizierter, somatisch ausgeloster psychischer Vorgang. Die primäre Ursache ist wahrscheinlich der gedeckte Zellbedarf an Nährstoffen. Dazu kommen aber gastrogene Faktoren in Gestalt einer Steigerung des Drucks im Mageninneren (NEISSE u. BRAUNING). Beim Gesunden genügt schon Trinken von 800—850 cm<sup>3</sup> Wasser oder Genuß von 250 g Kartoffelbrei, um ein allerdings meist rasch vorübergehendes Sättigungsgefühl zu erzeugen. In diesem Falle zeigt es natürlich nicht an, daß der Nahrungsbedarf gedeckt ist.

Ebenso wie das Hungergefühl hat auch das Sättigungsgefühl sehr verschiedene Intensitätsgrade. Sie reichen vom Verschwinden des Hungergefühls (Neutralpunkt) bis zur Übersättigung, d. h. der Unmöglichkeit überhaupt noch weitere Nahrung aufzunehmen, ohne daß es zu heftigsten Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen kommt. Von der Pathologie des Sättigungsgefühls, das bei Krankheiten, besonders in der Genese mancher Fettsuchtformen eine Rolle spielt, wird erst später die Rede sein.

Die Sättigungsfähigkeit der einzelnen Nahrungsmittel ist sehr verschieden und z. T. auch von der Art der Zubereitung abhängig. Bei den animalischen ist sie im allgemeinen am größten oder zum mindesten am nachhaltigsten. Fleisch, Fisch, Käse, Eier sättigen stärker und vor allem länger als Zucker, Fette und Vegetabilien. Gebratenes Fleisch hat im allgemeinen einen größeren Sättigungswert als gekochtes. Am ausgesprochensten und bekanntesten sind die Unterschiede beim Ei. Das hart gesottene Ei sättigt bedeutend stärker und länger als das rohe oder weichgekochte. Bei den Vegetabilien geht der Sättigungswert im allgemeinen parallel mit dem Eiweißgehalt. Das sieht man besten beim Sojamehl und bei der Nährhefe mit ihrem 40—50% Gehalt an Eiweiß. Maßgebend für den höheren Sättigungswert des Eiweißes ist wahrscheinlich die längere und stärkere Beanspruchung der Verdauungsorgane im ganzen. Die Verweildauer im Magen ist dabei wohl nur ein Teilfaktor und nicht einmal der wichtigste.

Wichtiger als alle genannten Qualitäten der Nahrung und letztlich entscheidend ist ihre Wirksamkeit im Gesamtorganismus. Für diese ist bestimmend der qualitativ und quantitativ richtige Gehalt an Nährstoffen jeder Art. Voll wirksam kann auch eine schwer verdauliche und unbedenkliche Nahrung sein, wenn sie nur richtig zusammengesetzt ist. Es ist ein weitverbreiteter Irrtum anzunehmen, daß eine appetitlos gegessene Mahlzeit nicht anschlief. Succus psychicus auch fehlen, so werden doch Verdauungs- Magen und Darm zur Aufspaltung abgesehen. 1 die gleiche wie ohne

Organe. Es handelt sich dabei vor allem um das Muskelfleisch, aber auch um die gleichfalls sehr wertvollen sogenannten Innereien (Herz, Leber, Niere, Zunge, Hirn, Milz, Lungen, Darm).

Das Fleisch enthält sowohl Globulin (Myosin) wie Albumin, die beim Kochen coagulieren. Der Eiweißgehalt ist um so größer, je magerer die Tiere sind; er kann bis zu 30% betragen, der Glykogengehalt ist maximal 1%, der Fettgehalt schwankt je nach dem Mastungsgrad der Tiere. Der Extrakt enthält Kreatin, Kreatinin, Sarcosin und Purine, die beim Kochen in die sogenannte Bouillon übergehen und ihr den angenehmen Magen- und Darmsaft anregenden Geschmack verleihen.

Das Fleisch wird nur selten in gewissen Gegenden (Norddeutschland) roh gegessen, als Beefsteak à la Tatare oder Hackfleisch. Meist wird es gekocht, dabei verliert es etwa  $\frac{1}{3}$  seines Gewichtes, das Eiweiß gerinnt, das Bindegewebe gelatiniert und die Extraktivstoffe treten aus. Beim Dämpfen bei gleichfalls hohen Temperaturen geschieht das Garwerden im geschlossenen Topf mit wenig Wasser. Beim Braten wird überhaupt kein Wasser verwandt, sondern nur etwas Fett, das in Verbindung mit dem Eiweiß die besonders wohlschmeckende geröstete Kruste bildet. Der Braten bleibt im Inneren saftig, da durch die harte Außenzone kein Wasser entweichen kann. Mit steigender Dauer und Höhe der Temperatureinwirkung wird allerdings auch das Innere ausgetrocknet, das rote Hämoglobin geht in die Leukoverbindung über.

Schmoren ist eine Kombination von leichtem Anbraten mit anschließendem Kochen. Zu erwähnen ist noch das Grillen und das Infraroterhitzen, das das Fleisch in wenigen Minuten gar macht.

Innereien und Fische werden prinzipiell in der gleichen Weise wie das Fleisch zubereitet.

Fleisch von Knorpel, Sehnen, größeren Fettmengen usw. befreit, ist ebenso wie gereinigter Fisch ausgesprochen gut verdaulich. Sie regen die Magen- und Darmsekretion an. Die Verweildauer im Magen ist bei gekochtem Fisch nur 2–3 Std., bei gekochtem Fleisch 3–4, bei gebratenem Fleisch 4–5 Std. Die Resorption im Darm ist ausgezeichnet, fast quantitativ, so daß der Kotstickstoff fast nur aus Bakterien und Sekreten stammt [Lit. hierfür wie für die Ausnutzung aller übrigen Nahrungsmittel bei v. Noorden u. Salomon (Z.) in ihrem Standardwerk „Allgemeine Diätetik“].

Die Bekommlichkeit von magerem, gut gekochtem und gekautem Fleisch ist sehr gut; mit steigendem Fettgehalt nimmt sie etwas ab. Fast immer hinterläßt es in Mengen von 100–150 g für Stunden ein angenehmes Sättigungsgefühl. Etwas weniger verdaulich und bekommlich sind die aus tierischen Organen hergestellten Würste, da sie z. T. fettreich, z. T. weniger wertvolle Material enthalten und vielfach gerauchert sind. Eine Ausnahme macht die sogenannte Blunse, die nur aus Blut und etwas Mehl besteht.

Ein hochwertiges Nahrungsmittel ist das Ei mit 5 Cal. Von dem durchschnittlichen Gewicht von etwa 50 g entfallen 60% auf das Eiweiß, 30% auf den Dotter, der Rest auf die Schale. Der Dotter, der durch ein feines Keratinhäutchen von dem umgebenden Eierklar getrennt ist, ist mit 16,5% N-haltiger Substanz und 32% Fett der wesentlich wertvollere Teil. Es gibt Menschen, die das Ei roh durch doppeltes Anstechen der Schale austrinken. Im allgemeinen wird es aber besser roh in Potwein, Cognak, Suppen oder Bouillon verabreicht. Die beliebteste Form ist zweifellos das je nach Wunsch  $\frac{3}{4}$ –5 min gekochte Ei mit Salz und eventuell Butter.

Die Bratform sind Lühreier und Spiegeleier mit etwas Fett. In dieser Art sind sie etwas schwerer zu verdauen, am schwersten in hartgekochter Form, da hier das Ei etwa 3 Std. im Magen liegt. Die Resorption der Eier im Darm ist fast

Die Reaktionen des Organismus sind weitgehend abhängig von der individuellen Konstitution. Genau die gleiche Nahrung am gleichen Tisch kann dem einen belägen und den anderen belastigen. Besonders ist das der Fall, wenn gegen ein oder mehrere Nahrungsmittel eine Idiosynkrasie oder Anaphylaxie vorliegt. Daß Kranke sich oft wesentlich anders verhalten als Gesunde, ist selbstverständlich. Ich soll in diesem Kapitel auf die Verwendung der einzelnen Nahrungsmittel für die Diättherapie der verschiedensten Krankheiten nicht eingegangen werden.

Weiter verlangen wir von einer richtigen Ernährung, daß die Nahrung uns sättigt nicht nur überhaupt, sondern auch für eine längere Zeit und die Nacht. Der sogenannte Sättigungswert hängt von diesen beiden Erfordernissen ab. Das Sättigungsgefühl ist ein in seiner Entstehung sehr komplizierter, somatisch ausgeprägter psychischer Vorgang. Die primäre Ursache ist wahrscheinlich der gedeckte Hungerbedarf in Nährstoffen. Dazu kommen aber gastrogene Faktoren in Gestalt einer Steigerung des Drucks im Mageninneren (NEISSER u. BRAUNING). Beim Gesunden genügt schon Trinken von 800—850 cm<sup>3</sup> Wasser oder Genuß von 200 g Kartoffelbrei, um ein allerdings meist rasch vorübergehendes Sättigungsgefühl zu erzeugen. In diesem Falle zeigt es natürlich nicht an, daß der Nahrungsbedarf gedeckt ist.

Ebenso wie das Hungergefühl hat auch das Sättigungsgefühl sehr verschiedene Intensitätsgrade. Sie reichen vom Verschwinden des Hungergefühls (Neutralpunkt) bis zur Übersättigung, d. h. der Unmöglichkeit überhaupt noch weitere Nahrung aufzunehmen, ohne daß es zu heftigsten Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen kommt. Von der Pathologie des Sättigungsgefühls, das bei Krankheiten, besonders in der Genese mancher Fettsuchtformen eine Rolle spielt, wird erst später die Rede sein.

Die Sättigungsfähigkeit der einzelnen Nahrungsmittel ist sehr verschieden und ist auch von der Art der Zubereitung abhängig. Bei den animalischen ist sie im allgemeinen am größten oder zum mindesten am nachhaltigsten. Fleisch, Fisch, Käse, Eier sättigen stärker und vor allem länger als Zucker, Fette und Vegetabilien. Gebratenes Fleisch hat im allgemeinen einen größeren Sättigungswert als gekochtes. Am ausgesprochensten und bekanntesten sind die Unterschiede beim Ei. Das hart gesottene Ei sättigt bedeutend stärker und länger als das rohe oder weichgekochte. Bei den Vegetabilien geht der Sättigungswert im allgemeinen parallel mit dem Eiweißgehalt. Das sieht man besten beim Sojamehl und bei der Maltose mit ihrem 40—50% Gehalt in Eiweiß. Maßgebend für den höheren Sättigungswert des Eiweißes ist wahrscheinlich die längere und stärkere Beanspruchung der Verdauungsorgane im ganzen. Die Verweildauer im Magen ist dabei wohl nur ein Teilfaktor und nicht einmal der wichtigste.

Wichtiger als alle genannten Qualitäten der Nahrung und letztlich entscheidend ist ihre Wirksamkeit im Gesamtorganismus. Für diese ist bestimmend der qualitativer und quantitativer richtige Gehalt an Nährstoffen jeder Art. Voll wirksam kann auch eine schwer verdauliche und unbelohnende Nahrung sein, wenn sie nur richtig zusammengesetzt ist. Es ist ein weit verbreiteter Irrtum anzunehmen, daß eine appetitlos gegessene Mahlzeit nicht anschlagent. Mag der Succus psychicus auch fehlen, so werden doch genügend Verdauungsfermente im Magen und Darm zur Aufspaltung abgesondert und die Resorption ist annähernd die gleiche wie ohne Essensfreudigkeit.

### a) Die animalischen Nahrungsmittel

Sie sind in der Ernährung die Hauptquellen des Eiweißes. Nur das animalische Eiweiß ist vollwertig und soll deshalb mindestens zur Hälfte am zweckmäßigsten  $\frac{1}{2}$  des Eiweißbedarfes des Menschen decken. An der Spitze stehen die tierischen

**Organe** Es handelt sich dabei vor allem um das Muskelfleisch aber auch um die gleichfalls sehr wertvollen sogenannten Innereien (Herz Leber Niere Zunge Hirn Milz Lungen Darm)

Das **Fleisch** enthält sowohl Globulin (Myosin) wie Albumin die beim Kochen coagulieren. Der Eiweißgehalt ist um so größer je magerer die Tiere sind er kann bis zu 30% betragen der Glykogengehalt ist maximal 1% der Fettgehalt schwankt je nach dem Mastungsgrad der Tiere. Der Extrakt enthält Kreatin Kreatinin Sarcosin und Purine die beim Kochen in die sogenannte Bouillon übergehen und ihr den angenehmen Magen und Darm oft anregenden Geschmack verleihen.

Das **Fleisch** wird nur selten in gewissen Gegenden (Norddeutschland) roh gegessen als Beefsteak à la Tatare oder Hackfleisch. Meist wird es gekocht dabei verliert es etwa  $\frac{2}{3}$  seines Gewichtes das Eiweiß gerinnt das Bindegewebe gelatinisiert und die Extraktivstoffe treten aus. Beim Dämpfen bei gleichfalls hohen Temperaturen geschieht das Garwerden im geschlossenen Topf mit wenig Wasser. Beim Braten wird überhaupt kein Wasser verwandt sondern nur etwas Fett das in Verbindung mit dem Eiweiß die besonders wohlschmeckende geröstete Kruste bildet. Der Braten bleibt im Inneren saftig da durch die harte Außenzone kein Wasser entweichen kann. Mit steigender Dauer und Höhe der Temperatur einwirkung wird allerdings auch das Innere ausgetrocknet das rote Hämoglobin geht in die Leukoverbindung über.

Schmoren ist eine Kombination von leichtem Anbraten mit anschließendem Kochen. Zu erwähnen ist noch das Grillen und das Infraroterhitzen das das Fleisch in wenigen Minuten gar macht.

Innereien und Fische werden prinzipiell in der gleichen Weise wie das Fleisch zubereitet.

Fleisch von Knorpel Sehnen größeren Fettmengen usw. befreit ist ebenso wie gereinigter Fisch ausgesprochen gut verdaulich. Sie regen die Magen- und Darmsekretion an. Die Verweildauer im Magen ist bei gekochtem Fisch nur 2—3 Std. bei gekochtem Fleisch 3—4 bei gebratenem Fleisch 4—5 Std. Die Resorption im Darm ist ausgezeichnet fast quantitativ so daß der Notschickstoff fast nur aus Bakterien und Sekreten stammt (Lit. hierfür wie für die Ausnutzung aller übrigen Nahrungsmittel bei v. NOORDEN u. SALOMON (Z) in ihrem Standardwerk „Allgemeine Diätetik“).

Die Bekömmlichkeit von magerem gut gekochtem und gekautem Fleisch ist sehr gut mit steigendem Fettgehalt nimmt sie etwas ab. Fast immer hinterläßt es in Mengen von 100—150 g für Stunden ein angenehmes Sättigungsgefühl. Etwas weniger verdaulich und bekömmlich sind die aus tierischen Organen hergestellten Würste da sie z. T. fettreich z. T. weniger wertvolles Material enthalten und vielfach gerauchert sind. Eine Ausnahme macht die sogenannte „Blunse“ die nur aus Blut und etwas Mehl besteht.

Ein hochwertiges Nahrungsmittel ist das Ei mit 56% von dem durchschnittlichen Gewicht von etwa 50 g entfallen 60% auf das Eiweiß 30% auf den Dotter der Rest auf die Schale. Der Dotter der durch ein feines Keratinhautchen von dem umgebenden Eiklar getrennt ist ist mit 16,5% N-haltiger Substanz und 32% Fett der wesentlich wertvollere Teil. Es gibt Menschen die das Ei roh durch doppeltes Anstreichen der Schale austrinken. Im allgemeinen wird es aber besser roh in Rotwein, Honig, Suppen oder Bouillon verabreicht. Die beliebteste Form ist zweifellos das je nach Wunsch  $3\frac{1}{2}$ —5 min gekochte Ei mit Salz und eventuell Butter.

Die Bratform sind Rührei und Spiegelei mit etwas Fett. In dieser Art sind sie etwas schwerer zu verdauen am schwersten in hartgesottener Form da hier das Ei etwa 3 Std. im Magen liegt. Die Resorption der Eier im Darm ist fast

Die Funktionen des Organismus sind weitgehend abhängig von der individuellen Konstitution. Genau die gleiche Nahrung am gleichen Tisch kann dem einen behagen und den anderen belastigen. Besonders ist das der Fall, wenn gegen ein oder mehrere Nahrungsmittel eine Idiosynkrasie oder Anaphylaxie vorliegt. Daß Kranke sich oft wesentlich anders verhalten als Gesunde, ist selbstverständlich.

Ich soll in diesem Kapitel auf die Verwendung der einzelnen Nahrungsmittel für die Therapie der verschiedensten Krankheiten nicht eingegangen werden.

Wir verlangen von einer richtigen Ernährung, daß die Nahrung uns nicht nur überhaupt, sondern auch für eine längere Zeit und die Nacht über ein Sättigungsgefühl gibt. Der Sättigungswert hängt von diesen beiden Erfordernissen ab. Das Sättigungsgefühl ist ein in seiner Entstehung sehr komplizierter somatischer und psychischer Vorgang. Die primäre Ursache ist wahrscheinlich der gedeckte Bedarf an Nährstoffen. Dazu kommen aber gastrogene Faktoren in Gestalt einer Steigerung des Drucks im Mageninneren (MEISSER u. BRAUWING). Beim Gesunden genügt schon Trinken von 800—850 cm<sup>3</sup> Wasser oder Genuß von 200 g Kartoffelbrei um ein allerdings meist rasch vorübergehendes Sättigungsgefühl zu erzeugen. In diesem Falle zeigt es natürlich nicht an, daß der Nahrungsbedarf gedeckt ist.

Ebenso wie das Hungergefühl hat auch das Sättigungsgefühl sehr verschiedene Intensitätsgrade. Sie reichen vom Verschwinden des Hungergefühls (Neutralpunkt) bis zur Übersättigung, die der Unmöglichkeit überhaupt noch weitere Nahrung aufzunehmen ohne daß es zu heftigsten Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen kommt. Von der Pathologie des Sättigungsgefühls, das bei Krankheiten besonders in der Genese mancher Fettsuchtformen eine Rolle spielt, wird erst später die Rede sein.

Die Sättigungsfähigkeit der einzelnen Nahrungsmittel ist sehr verschieden und auch von der Art der Zubereitung abhängig. Bei den animalischen ist sie im allgemeinen am größten oder zum mindesten am nachhaltigsten. Fleisch, Fisch, Hühner, Eier sättigen stärker und vor allem länger als Zucker, Fette und Vegetabilien. Gebratenes Fleisch hat im allgemeinen einen größeren Sättigungswert als gekochtes. Am ausgesprochensten und bekanntesten sind die Unterschiede beim Ei. Das hart gesottene Ei sättigt bedeutend stärker und länger als das rohe oder weichgekochte. Bei den Vegetabilien geht der Sättigungswert im allgemeinen parallel mit dem Eiweißgehalt. Das sieht man besten beim Sojamehl und bei der Marmelade mit ihrem 40—50% Gehalt an Eiweiß. Maßgebend für den höheren Sättigungswert des Eiweißes ist wahrscheinlich die längere und stärkere Beanspruchung der Verdauungsorgane im ganzen. Die Verweildauer im Magen ist dabei wohl nur ein Teilfaktor und nicht einmal der wichtigste.

Wichtiger als alle genannten Qualitäten der Nahrung und letztlich entscheidend ist ihre Wirksamkeit im Gesamtorganismus. Für diese ist bestimmend der qualitative und quantitative Gehalt an Nährstoffen jeder Art. Voll wirksam kann auch eine schwer verdauliche und unbelohnliche Nahrung sein, wenn sie nur richtig zusammengesetzt ist. Es ist ein weitverbreiteter Irrtum anzunehmen, daß eine appetitlos gegessene Mahlzeit nicht anschlägt. Mag der Succus psychicus auch fehlen, so werden doch genügend Verdauungsfermente im Magen und Darm zur Aufspaltung abgesondert und die Resorption ist annähernd die gleiche wie ohne Essensfreudigkeit.

### a) Die animalischen Nahrungsmittel

Sie sind in der Ernährung die Hauptquellen des Eiweißes. Nur das animalische Eiweiß ist vollwertig und soll deshalb mindestens zur Hälfte am zweckmäßigen, des Eiweißbedarfes des Menschen decken. An der Spitze stehen die tierischen

organe. Es handelt sich dabei vor allem um das Muskelfleisch, aber auch um die ebenfalls sehr wertvollen sogenannten Inneren (Herz, Leber, Niere, Zunge, Harnblase, Lungen, Darm).

Das Fleisch enthält sowohl Globulin (Myosin) wie Albumin, die beim Kochen koagulieren. Der Eiweißgehalt ist um so größer, je magerer die Tiere sind; er kann bis zu 30% betragen, der Glykogengehalt ist maximal 1%, der Fettgehalt schwankt nach dem Mastungsgrad der Tiere. Der Extrakt enthält Kreatin, Kreatinin, Harnsäure und Purine, die beim Kochen in die sogenannte Bouillon übergehen und so den angenehmen Magen- und Darmsaft anregenden Geschmack verleihen.

Das Fleisch wird nur selten in gewissen Gegenden (Norddeutschland) roh gegessen als Beefsteak à la Titare oder Hackfleisch. Meist wird es gekocht, dabei erhärtet es etwa  $\frac{1}{2}$  seines Gewichtes, das Eiweiß gerinnt, das Bindegewebe gelatiniert und die Extraktivstoffe treten aus. Beim Dampfen bei gleichfalls hohen Temperaturen geschieht das Garwerden im geschlossenen Topf mit wenig Wasser. Beim Braten wird überhaupt kein Wasser verwandt, sondern nur etwas Fett, das in Verbindung mit dem Eiweiß die besonders wohlschmeckende geröstete Kruste bildet. Der Braten bleibt im Inneren saftig, da durch die harte Außenzone kein Wasser entweichen kann. Mit steigender Dauer und Höhe der Temperatur in der Wirkung wird allerdings auch das Innere ausgetrocknet, das rote Hämoglobin geht in die Leukoverbindung über.

Schmoren ist eine Kombination von leichtem Anbraten mit anschließendem Kochen. Zu erwähnen ist noch das Grillen und das Infrarotstrahlen, das das Fleisch in wenigen Minuten gar macht.

Inneren und Fische werden prinzipiell in der gleichen Weise wie das Fleisch zubereitet.

Fleisch von Knorpel, Sehnen, größeren Fettmengen usw. befreit, ist ebenso wie gereinigter Fisch ausgesprochen gut verdaulich. Sie regen die Magen- und Darmsekretion an. Die Verweildauer im Magen ist bei gekochtem Fisch nur 2—3 Std, bei gekochtem Fleisch 3—4, bei gebratenem Fleisch 4—5 Std. Die Resorption im Darm ist ausgezeichnet, fast quantitativ, so daß der Harnstickstoff fast nur aus Bakterien und Sekreten stammt [lat. hierfür wie für die Ausnutzung aller übrigen Nahrungsmittel bei v. NOORDEN u. SALOMON (Z) in ihrem Standardwerk „Allgemeine Diätetik“].

Die Bekömmlichkeit von magerem, gut gekochtem und gekautem Fleisch ist sehr gut; mit steigendem Fettgehalt nimmt sie etwas ab. Fast immer hinterläßt es in Mengen von 100—150 g für Stunden ein angenehmes Sättigungsgefühl. Etwas weniger verdaulich und bekömmlich sind die aus tierischen Organen hergestellten Würste, da sie z. T. fettreich, z. T. weniger wertvolles Material enthalten und vielfach gerauchert sind. Eine Ausnahme macht die sogenannte Blunse, die nur aus Blut und etwas Milch besteht.

Ein hochwertiges Nahrungsmittel ist das Ei mit 5 Cal. Von dem durchschnittlichen Gewicht von etwa 50 g entfallen 60% auf das Eiweiß, 30% auf den Dotter, der Rest auf die Schale. Der Dotter, der durch eine feine Keratinhaut von dem umgebenden Eierklar getrennt ist, ist mit 16,5% N-haltiger Substanz und 32% Fett der wesentlich wertvollere Teil. Es gibt Menschen, die das Ei roh durch doppeltes Anstechen der Schale austrinken. Im allgemeinen wird es aber besser roh in Potweinen, Kohlsuppen oder Bouillon verabreicht. Die beliebteste Form ist zweifellos das je nach Wunsch  $3\frac{1}{2}$ —5 min gekochte Ei mit Salz und eventuell Butter.

Die Bratform sind Lühreier und Spiegeleier mit etwas Fett. In dieser Art sind sie etwas schwerer zu verdauen, am schwersten in hartgekochter Form, da hier das Ei etwa 3 Std im Magen liegt. Die Resorption der Eier im Darm ist fast



Die Pathologien des Organismus sind weitgehend abhängig von der individuellen Konstitution. Genau die gleiche Nahrung am gleichen Tisch kann dem einen beugen und den anderen belastigen. Besonders ist das der Fall, wenn gegen ein oder mehrere Nahrungsmittel eine Idiosynkrasie oder Anaphylaxie vorliegt. Daß Kranke sich oft wesentlich anders verhalten als Gesunde, ist selbstverständlich. Doch soll in diesem Kapitel auf die Verwendung der einzelnen Nahrungsmittel für die Diättherapie der verschiedensten Krankheiten nicht eingegangen werden.

Weiter verlangen wir von einer richtigen Ernährung, daß die Nahrung uns sättigt nicht nur überhaupt, sondern auch für eine längere Zeit und die Nacht. Der sogenannte Sättigungswert hängt von diesen beiden Erfordernissen ab. Das Sättigungsgefühl ist ein in seiner Entstehung sehr komplizierter somatisch ausgetriggter psychischer Vorgang. Die primäre Ursache ist wahrscheinlich der gedeckte Bedürfnis an Nährstoffen. Dazu kommen aber gastrogene Faktoren in Gestalt einer Steigerung des Drucks im Mageninneren (NEISSER u. BRAUNING). Beim Gesunden genügt schon Trinken von 800—850 cm<sup>3</sup> Wasser oder Genuß von 200 g Kartoffelbrei um ein allerdings meist rasch vorübergehendes Sättigungsgefühl zu erzeugen. In diesem Falle zeigt es natürlich nicht an, daß der Nahrungsbedarf gedeckt ist.

Ebenso wie das Hungergefühl hat auch das Sättigungsgefühl sehr verschiedene Intensitätsgrade. Sie reichen vom Verschwinden des Hungergefühls (Neutralpunkt) bis zur Übersättigung, d. h. der Unmöglichkeit überhaupt noch weitere Nahrung aufzunehmen, ohne daß es zu heftigsten Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen kommt. Von der Pathologie des Sättigungsgefühls, das bei Krankheiten besonders in der Genese mancher Fettsuchtformen eine Rolle spielt, wird erst später die Rede sein.

Die Sättigungsfähigkeit der einzelnen Nahrungsmittel ist sehr verschieden und auch von der Art der Zubereitung abhängig. Bei den animalischen ist sie im allgemeinen am größten oder zum mindesten am nachhaltigsten. Fleisch, Fisch, Käse, Eier sättigen stärker und vor allem länger als Zucker, Fette und Vegetabilien. Gebratenes Fleisch hat im allgemeinen einen größeren Sättigungswert als gekochtes. Am ausgesprochensten und bekanntesten sind die Unterschiede beim Ei. Das hartgekochte Ei sättigt bedeutend stärker und länger als das rohe oder weichgekochte. Bei den Vegetabilien geht der Sättigungswert im allgemeinen parallel mit dem Eiweißgehalt. Das sieht man besten beim Sojamehl und bei der Nahrhefe mit ihrem 40—50% Gehalt an Eiweiß. Maßgebend für den höheren Sättigungswert des Eiweißes ist wahrscheinlich die längere und stärkere Beanspruchung der Verdauungsorgane im ganzen. Die Verweildauer im Magen ist dabei wohl nur ein Teilfaktor und nicht einmal der wichtigste.

Wichtiger als alle genannten Qualitäten der Nahrung und letztlich entscheidend ist ihre Wirksamkeit im Gesamtorganismus. Für diese ist bestimmend der qualitativ und quantitativ richtige Gehalt in Nährstoffen jeder Art. Voll wirksam kann auch eine schwer verdauliche und unbelohnliche Nahrung sein, wenn sie nur richtig zusammengesetzt ist. Es ist ein weitverbreiteter Irrtum anzunehmen, daß eine appetitlos gegessene Mahlzeit nicht anschlagent. Mag der Succus psychicus auch fehlen, so werden doch genügend Verdauungsfermente im Magen und Darm zur Aufspaltung abgesondert und die Resorption ist annähernd die gleiche wie ohne Essensfreudigkeit.

### a) Die animalischen Nahrungsmittel

Sie sind in der Ernährung die Hauptquellen des Eiweißes. Nur das animalische Eiweiß ist vollwertig und soll deshalb mindestens zur Hälfte am zweckmäßigen  $\frac{1}{2}$  des Eiweißbedarfes des Menschen decken. An der Spitze stehen die tierischen

**Organe** Es handelt sich dabei vor allem um das Muskelfleisch aber auch um die gleichfalls sehr wertvollen sogenannten Innereien (Herz Leber Niere Zunge Hirn Milz Lungen Darm)

Das Fleisch enthält sowohl Globulin (Myosin) wie Albumin die beim Kochen coagulieren. Der Eiweißgehalt ist um so größer je magerer die Tiere sind er kann bis zu 30% betragen der Glykogengehalt ist maximal 1% der Fettgehalt schwankt je nach dem Mastungsgrad der Tiere. Der Extrakt enthält Kreatin Kreatinin Sarcosin und Purine die beim Kochen in die sogenannte Bouillon übergehen und ihr den angenehmen Magen- und Darmsaft anregenden Geschmack verleihen.

Das Fleisch wird nur selten in gewissen Gegenden (Norddeutschland) roh gegessen als Beefsteak à la Tatare oder Hackfleisch. Meist wird es gekocht dabei verliert es etwa  $\frac{1}{2}$  seines Gewichtes das Eiweiß gerinnt das Bindegewebe gelatiniert und die Extraktivstoffe treten aus. Beim Dämpfen bei gleichfalls hohen Temperaturen geschieht das Garwerden im geschlossenen Topf mit wenig Wasser. Beim Braten wird überhaupt kein Wasser verwandt sondern nur etwas Fett das in Verbindung mit dem Eiweiß die besonders wohlschmeckende geröstete Kruste bildet. Der Braten bleibt im Inneren saftig da durch die harte Außenzone kein Wasser entweichen kann. Mit steigender Dauer und Höhe der Temperatur einwirkung wird allerdings auch das Innere ausgetrocknet das rote Hämoglobin geht in die Leuko-Verbindung über.

Schmoren ist eine Kombination von leichtem Anbraten mit anschließendem Kochen. Zu erwähnen ist noch das Grillen und das Infraroterhitzen das das Fleisch in wenigen Minuten gar macht.

Innereien und Fische werden prinzipiell in der gleichen Weise wie das Fleisch zubereitet.

Fleisch von Knorpel Sehnen größeren Fettmengen usw. befreit ist ebenso wie gereinigter Fisch ausgesprochen gut verdaulich. Sie regen die Magen- und Darmsekretion an. Die Verweildauer im Magen ist bei gekochtem Fisch nur 2—3 Std. bei gekochtem Fleisch 3—4 bei gebratenem Fleisch 4—5 Std. Die Per sorption im Darm ist ausgezeichnet fast quantitativ so daß der Kotstickstoff fast nur aus Bakterien und Sekreten stammt [Lat. hierfür wie für die Ausnutzung aller übrigen Nahrungsmittel bei v. NOORDEN u. SALOMON (7) in ihrem Standardwerk Allgemeine Diätetik.]

Die Bekommlichkeit von magerem gut gekochtem und gehautem Fleisch ist sehr gut mit steigendem Fettgehalt nimmt sie etwas ab. Fast immer hinterläßt es in Mengen von 100—150 g für Stunden ein angenehmes Sättigungsgefühl. Etwas weniger verdaulich und bekommlich sind die aus tierischen Organen hergestellten Würste da sie 1 T fettreich 2 T weniger wertvolles Material enthalten und vielfach gerauchert sind. Eine Ausnahme macht die sogenannte Blause die nur aus Blut und etwas Mehl besteht.

Ein hochwertiges Nahrungsmittel ist das Ei mit 5 Cal. Von dem durchschnittlichen Gewicht von etwa 50 g entfallen 60% auf das Eiweiß 30% auf den Dotter der Rest auf die Schale. Der Dotter der durch ein feines Keratinhäutchen von dem umgebenden Eierklar getrennt ist ist mit 16% haltiger Substanz und 3% Fett der wesentlich wertvollere Teil. Es gibt Menschen die das Ei roh durch doppeltes Anstechen der Schale austrinken. Im allgemeinen wird es aber besser roh in Potwein Kognak Suppen oder Bouillon verabreicht. Die beliebteste Form ist zweifellos das je nach Wunsch  $\frac{3}{4}$ —gamm gekochte Ei mit Salz und eventuell Butter.

Die Bratform sind Lühreier und Spiegeleier mit etwas Fett. In dieser Art sind sie etwas schwerer zu verdauen am schwersten in hartgesottener Form da hier das Ei etwa 3 Std. im Magen liegt. Die Resorption der Eier im Darm ist fast

Die Reaktionen des Organismus sind weitgehend abhängig von der individuellen Konstitution. Genau die gleiche Nahrung am gleichen Tisch kann dem einen belästen und den anderen belastigen. Besonders ist das der Fall, wenn gegen eine oder mehrere Nahrungsmittel eine Idiosynkrasie oder Anaphylaxie vorliegt. Die Kranken sich oft wesentlich anders verhalten als Gesunde, ist selbstverständlich, doch soll in die Kapitel auf die Verwendung der einzelnen Nahrungsmittel für die Diätotherapie der verschiedensten Krankheiten nicht eingegangen werden.

Weiter verlangen wir von einer richtigen Ernährung, daß die Nahrung uns sättigt nicht nur überhaupt, sondern auch für eine längere Zeit und die Sättigung. Der sogenannte Sättigungswert hängt von diesen beiden Erfordernissen ab. Das Sättigungsgefühl ist ein in seiner Entstehung sehr komplizierter, somatisch und geloster psychischer Vorgang. Die primäre Ursache ist wahrscheinlich der gedeckte Zellbedarf an Nährstoffen. Dazu kommen aber gastrogene Faktoren in Gestalt einer Steigerung des Drucks im Mageninneren (WEISSER u. BRAUNING). Beim Gesunden genügt schon Trinken von 800—850 cm<sup>3</sup> Wasser oder Genuß von 200 g Kartoffelbrei, um ein allerdings meist rasch vorübergehendes Sättigungsgefühl zu erzeugen. In diesem Falle zeigt es natürlich nicht an, daß der Nahrungsbedarf gedeckt ist.

Ebenso wie das Hungergefühl hat auch das Sättigungsgefühl sehr verschiedene Intensitätsgrade. Sie reichen vom Verschwinden des Hungergefühls (Neutralpunkt) bis zur Übersättigung, d. h. der Unmöglichkeit überhaupt noch weitere Nahrung aufzunehmen, ohne daß es zu heftigsten Beschwerden wie Übelkeit und Erbrechen kommt. Von der Pathologie des Sättigungsgefühls, das bei Krankheiten, besonders in der Genese mancher Fettsuchtformen eine Rolle spielt, wird erst später die Rede sein.

Die Sättigungsfähigkeit der einzelnen Nahrungsmittel ist sehr verschieden und auch von der Art der Zubereitung abhängig. Bei den animalischen ist so im allgemeinen am größten oder zum mindesten am nachhaltigsten Fleisch. Fleisch, Käse, Eier sättigen stärker und vor allem länger als Zucker, Fette und Vegetables. Gebratenes Fleisch hat im allgemeinen einen größeren Sättigungswert als gekochtes. Am ausgesprochensten und bekanntesten sind die Unterschiede beim Ei. Das hart gesottene Ei sättigt bedeutend stärker und länger als das rohe oder weich gekochte. Bei den Vegetabilien geht der Sättigungswert im allgemeinen parallel mit dem Eiweißgehalt. Das sieht man besten beim Sojamehl und bei der Nahrhefe mit ihrem 40—50% Gehalt an Eiweiß. Maßgebend für den höheren Sättigungswert des Eiweißes ist wahrscheinlich die längere und stärkere Beanspruchung der Verdauungssorgane im ganzen. Die Verweildauer im Magen ist dabei wohl nur ein Teulfaktor und nicht einmal der wichtigste.

Wichtiger als alle genannten Qualitäten der Nahrung und letztlich entscheidend ist ihre Wirksamkeit im Gesamtorganismus. Für die Bestimmung der qualitativ und quantitativ richtigen Gehalt an Nährstoffen jeder Art voll wirksam kann auch eine schwer verdauliche und unbecommliche Nahrung sein, wenn sie nur richtig zusammengesetzt ist. Es ist ein weitverbreiteter Irrtum anzunehmen, daß eine appetitlos gegessene Mahlzeit nicht anschlügt. Mag der Succus psychicus auch fehlen, so werden doch genügend Verdauungsfermente im Magen und Darm zur Aufspaltung abgesondert und die Resorption ist annähernd die gleiche wie ohne Essensfreudigkeit.

### a) Die animalischen Nahrungsmittel

In der Ernährung die Hauptquellen des Eiweißes. Nur das animalische ist vollwertig und soll deshalb mindestens zur Hälfte am zweckmäßigen des Eiweißbedarfes des Menschen decken. An der Spitze stehen die tierischen

ole und tierische Fette sind vor allem durch ihren hohen Caloriengehalt (bis 920) für die Ernährung besonders wichtig.

*Butter* ist das emulgierte Fett der Milch in wässriger Lösung. Es muß im Butterfaß oder in besonderen Maschinen geschlagen werden, damit die Eiweißhüllen der Fettkügelchen gesprengt werden, so daß eine homogene Masse entsteht und das Wasser möglichst weitgehend entfernt wird. Der verschiedene Geschmack der verschiedenen Butterarten ist auf die Verschiedenartigkeit der Tierfütterung und vor allem der bei der Butterbereitung mitwirkenden Bakterien zurückzuführen. Der Hauptaromastoff ist Diacetyl. Die Farbe rührt von der Ernährung der milchproduzierenden Tiere her. Die Gelbfärbung ist am intensivsten bei Grünfutter und hohem Carotingehalt.

Der Butter sehr ähnlich ist die *Margarine*. Zu ihrer Herstellung nach dem heute abgeänderten Verfahren von MÉGE MOURMIS [1878, Naheres bei J. KOVIG (Z) S. 330] werden feste Fette und Talge möglichst bei niedriger Temperatur geschmolzen und mit Milch oder Rahm im Butterfaß stundenlang durcheinander gerührt; die abgelassene rahmähnliche Emulsion, die wie Mayonaise aussieht, wird mit eiskalten Wasserstrahlen bis zur Erstarrung des Fettes behandelt und dann durch Walzen ausgeknetet bis zur gewünschten Form. Statt tierischer Fette oder Talgmaterials werden heute meist pflanzliche Öle wie Baumwollsaamenöl, Cocosfett, Palmkernöl, Erdnußöl, Sesamöl usw. verwandt. Der Hauptunterschied gegenüber der Butter besteht in dem weitgehenden oder vollständigen Mangel an fettlöslichen Vitaminen, die aber fabrikatorisch meist zugesetzt werden.

Die Darmausnutzung beim gesunden Menschen ist bei Mengen bis etwa 150 g bei Butter und Margarine sehr gut (95—96%). Erst recht gilt das für die meist kleineren Mengen in der gewöhnlichen Nahrung. An der Spitze der Speiseole steht das *Oleum*. Demgegenüber treten Sesam-, Erdnuß-, Mohn-, Pflanz- und andere Öle erheblich zurück. Sie werden meist zur Margarinefabrikation benutzt. Als Calorien-spender werden die Fette auch in der Kranknahrung weitgehend verwendet.

## b) Die pflanzlichen Nahrungsmittel

Sie setzen sich zusammen aus Zucker, Honig, Gemüse, Obstarten und Nüssen. Der Zucker wird entweder aus Zuckerrohr oder aus Zuckerrüben gewonnen. Es handelt sich dabei um das Disaccharid Pflanzzucker. Die Sirupe (Melasse) sind die noch unreinigten Kochextrakte aus den Zuckerrüben. Der Honig wird von den Bienen im Bienenstock aus Pflanzenmaterial (Blütennektaren) hergestellt. Zucker, Sirupe und Honig stellen die reinste Form der kohlenhydratdarreichung dar, werden ausgezeichnet resorbiert und sind in nicht allzu großen Mengen sehr bekömmlich.

Die *Getreidearten* und die aus ihnen hergestellten Produkte sind der Hauptbestandteil unserer Nahrung. Auf ihre Geschichte kann hier nicht eingegangen werden (vgl. darüber vor allem MAURIZIO, ZIEGELMAYER (Z) und HINTZE (Z)). Gerste, Weizen und Hirse sind anscheinend die ältesten Getreidearten. Der Pögen wird zuerst von dem jüngeren PLINIIUS (78 n. Chr.) erwähnt. Ursprünglich wurden daraus nur Breie und Fladengebäcke hergestellt. Die sehr viel kompliziertere Verarbeitung zu Brot reicht anscheinend nur etwa 2000 Jahre zurück. Nur Weizen und Pögen läßt sich dafür gut verwenden, weil nur diese beiden Getreidearten einen für die Herstellung guter Brote geeigneten Klebergehalt besitzen.

Das Getreidekorn besteht aus 3 Schichten der Fruchtschale, vorwiegend aus Cellulose der Aleuron- oder Kleberschicht, die reich an Eiweiß, Fett, Mineralien und Vitaminen ist, und dem Keimling, aus dem die neue Pflanze sich entwickelt.

quantitativ. Das Ei spielt in der Diätetik eine besonders wichtige Rolle nicht nur für Magendarmkranke sondern auch bei Fieberkranken und zur Auffütterung Appetitloser da es sich wegen seines Geschmacks bei fast allen Menschen besonderer Beliebtheit erfreut.

Die Milch ist in mancher Beziehung das idealste Nahrungsmittel da es die Hauptnährstoffe in Mengen von 3,5—4,5% gelöst bzw. emulgiert enthält.

Zur Verwendung kommt hauptsächlich die Kuhmilch daneben noch Ziegenmilch doch wird in gewissen Ländern auch die Milch anderer Tiere getrunken.

Die Milch muß zur Bakterienabtötung aufgekocht werden. Das sogenannte Pasteurisieren besteht in einer Erhitzung von 5 min bis auf 65—70 °C. Leider wird besonders im warmen Sommer oder bei schwülem Wetter die Milch durch Ansiedelung von Milchsäurebacillen leicht sauer und gerinnt durch Ausfallen der Eiweißkörper.

Auch in dieser Form ist die Milch sehr beliebt. Sonderformen der angesauerten Milch sind Joghurt und Kefir. Bei dem ersteren, einem in der Türkei sehr beliebten Getranke, geschieht die Ansäuerung durch Impfen der gekochten Milch mit dem sogenannten Majaferment, einem kaulfischen Pilzgemisch. Beim Kefir durch getrocknete Kefirpilze, die gleichzeitig auch vergären und das Milcheiweiß zu Tryptophan umwandeln.

Buttermilch ist der Milchrest, der bei spontaner bakterieller Sauerung nach Absetzen des Fettes zurück bleibt. Dieses an der Oberfläche sich ansammelnde Fett ist die Sahne oder der Rahm. Erfolgt die Abscheidung aus Vollmilch, so handelt es sich um sogenannten süßen Rahm, bei derjenigen von Sauermilch um sauren Rahm. Der gewöhnliche Rahm enthält 10—20% Fett, der Schlagrahm sogar bis 50% mit 400 Calorien pro 100 cm<sup>3</sup>. Der sehr hochwertige Rahm, entweder unvermischt oder in Kaffee, Kakao, süßen Speisen und Eisgenossen, nimmt in der Krankenernährung einen wichtigen Platz ein. Milch in jeder Form mit Ausnahme großer Mengen von Rahm werden vom Darm vollständig resorbiert. Die Bekommlichkeit ist oft weniger gut, da bei manchen Menschen Druckgefühl in der Magengegend, Flatulenz, manchmal sogar Durchfälle auftreten können. Auch gibt es zahlreiche Menschen, die Vollmilch in größerer Menge wegen ihres faden, unausgeprägten Geschmacks ablehnen.

Neben der Butter ist der Käse das wichtigste Milchprodukt. Der Quark ist das Eiweißgerinnungsprodukt der Milch, wobei die sogenannte Molke übrig bleibt.

Aus der Milch werden durch 1. T. recht komplizierte Verfahren [Naheres z. B. bei SHERMAN (Z), von NOOPDEN, SALOMOV (Z), HEUPKE (Z), MACLESTER (Z)] und unter Verwendung 2. T. besonderer für manche Käsearten spezifischer Bacillen, die bekannten Fettkäse wie Emmentaler, Edamer, Camembert, Gervais, Gorgonzola, Belpae, Portsalut usw. mit 22—38% Fett und 14—28% Eiweiß, Halbfettkäse (27% Eiweiß und 12% Fett) und Magerkäse (37% Eiweiß und 5% Fett) hergestellt.

Die Meinungen über die Verdaulichkeit und Bekommlichkeit des Käses gehen auch in der Literatur merkwürdig auseinander. Die zweifellos manchmal vorhandenen Beschwerden führt SHERMAN (Z) auf die Wirkung von flüchtigen Säuren und von besonderen, vielleicht toxischen Eiweißspaltungsprodukten 3. T. auch auf das unzweckmäßige Essen zwischen den Mahlzeiten oder am Ende sehr reichlicher Mahlzeiten zurück.

Im allgemeinen werden die Käsearten gut vertragen und gut ausgenutzt, der N- und Fettgehalt zu 93—97% als Zulage zu einem Brot-Obst-Kost allerdings nur zu 90%. Durch ihren hohen Eiweiß- und Fettgehalt und ihren den meisten Menschen sehr angenehmen Geschmack ist der Käse ein besonders hochwertiges Nahrungsmittel für Gesunde und Kranke. Öle, Butter und andere Fette wie Margarine, Pflanzen-

ole und tierische Fette sind vor allem durch ihren hohen Caloriengehalt (bis 920) für die Ernährung besonders wichtig

**Butter** ist das emulgierte Fett der Milch in wässriger Lösung. Es muß im Butterfaß oder in besonderen Maschinen geschlagen werden, damit die Eiweißhüllen der Fettkügelchen gesprengt werden, so daß eine homogene Masse entsteht und das Wasser möglichst weitgehend entfernt wird. Der verschiedene Geschmack der verschiedenen Butterarten ist auf die Verschiedenartigkeit der Tierfütterung und vor allem der bei der Butterbereitung mitwirkenden Bakterien zurückzuführen. Der Hauptaromastoff ist Diacetyl. Die Farbe rührt von der Ernährung der milchproduzierenden Tiere her. Die Gelbfärbung ist am intensivsten bei Grünfutter und hohem Carotiningehalt.

Der Butter sehr ähnlich ist die **Margarine**. Zu ihrer Herstellung nach dem heute abgeänderten Verfahren von *Низ Мориш* (1878. Näheres bei *Жков* (2) S. 330) werden feste Fette und Talge möglichst bei niedriger Temperatur geschmolzen und mit Milch oder Palm im Butterfaß stundenlang durcheinander gerührt. Die abgelassene rahmähnliche Emulsion, die wie Mayonaise aussieht, wird mit eisernen Wasserstrahlen bis zur Erstarrung des Fettes behandelt und dann durch Walzen ausgeknetet bis zur gewünschten Form. Statt tierischer Fette oder Talgmateriale werden heute meist pflanzliche Öle wie Baumwollsaamenöl, Cocosfett, Palmöl, Erdnußöl, Sesamöl usw. verwandt. Der Hauptunterschied gegenüber der Butter besteht in dem weitgehenden oder vollständigen Mangel an fettlöslichen Vitaminen, die aber fabrikmäßig meist zugeetzt werden.

Die Darausnutzung beim gesunden Menschen ist bei Mengen bis etwa 150 g bei Butter und Margarine sehr gut (95—96%). Erst recht gilt das für die meist kleineren Mengen in der gewöhnlichen Nahrung. An der Spitze der Speiseole steht das *Oliveöl*. Demgegenüber treten Sesam-, Erdnuß-, Mohn-, Rüb- und andere Öle erheblich zurück. Sie werden meist zur Margarinefabrikation benutzt. Als Calorien-spender werden die Fette auch in der Krankenernährung weitgehend verwendet.

## b) Die pflanzlichen Nahrungsmittel

Sie setzen sich zusammen aus Zucker, Honig (aus den Obstarten und Nüssen). Der Zucker wird entweder aus Zuckerrohr oder aus Zuckerrüben gewonnen. Es handelt sich dabei um das Disaccharid Pehrzucker, die Syrupe (Melasse) und die noch verunreinigten Kochextrakte aus den Zuckerrüben. Der Honig wird von den Bienen im Bienenstock aus Pflanzenmaterial (Blütennektaren) hergestellt. Zucker, Syrupe und Honig stellen die reinste Form der Kohlenhydratdarreichung dar, werden am gezeichnet resorbiert und sind in nicht allzu großen Mengen sehr bekömmlich.

Die **Getreidearten** und die aus ihnen hergestellten Produkte sind der Hauptbestandteil unserer Nahrung. Auf ihre Geschichte kann hier nicht eingegangen werden (vgl. darüber vor allem *MAURIZIO ZIEGLER* (2) und *HINTZ* (4)). Gerste, Weizen und Hirse sind anscheinend die ältesten Getreidearten. Der Roggen wird zuerst von dem jüngeren *PLINUS* (78 n. Chr.) erwähnt. Ursprünglich wurden daraus nur Breie und Fladenbrot hergestellt. Die sehr viel kompliziertere Verarbeitung zu Brot reicht anscheinend nur etwa 2000 Jahre zurück. Nur Weizen und Roggen läßt sich dafür gut verwenden, weil nur diese beiden Getreidearten einen für die Herstellung guter Brote geeigneten Klebergehalt besitzen.

Das Getreidekorn besteht aus 3 Schichten: der Fruchtschale, vorwiegend aus Cellulose, der Aleuron- oder Kleberschicht, die reich an Eiweiß, Fett, Mineralien und Vitaminen ist, und dem Keimling, aus dem die neue Pflanze sich entwickelt.

## Ernährungsregime

Er ist der wertvollste Teil denn er enthält 40% Eiweiß kleinere Mengen von Kohlenhydraten und Fetten reichlich Mineralen und Vitamine (die B Gruppe E und etwas A) Die 3 Schichten bilden zusammen die Kleie Aus dem Inneren des Samens dem sogenannten Mehlkern wird das weiße Mehl hergestellt Er besteht vorwiegend aus Stärke und Klebereiweiß enthält nur wenig Mineralsalze und Vitamine nur in Spuren Vollkornmehl enthält nur wenig Mineralsalze und Vitamine d.h. die Absonderung der Kornaußenschicht als Kleie ist um so heller und schöner sieht zwar das Mehl aus aber um so mehr sinkt sein Nährwert Schon J. von LIEBIG hatte sich für die groberen Brote eingesetzt Das wertvollste Brot ist daher nach dem Knackebrot das nur in besonderen Fabriken hergestellt wird das Vollkorn oder Schrotbrot bei dem nur die äußere Haut propagiert ist Mit Recht hatte daher das Dritte Reich gerade diese Brotart propagiert Die vermehrte Arbeit und Sorgfalt erfordert wird sie heute vielfach noch nicht in genügender Menge hergestellt und verzehrt Pumpnickel und Grahambrot die auch einen vollwertigen Ersatz bieten stehen heute wieder in genügenden Mengen zur Verfügung Sie werden nach besonderen Rezepten und nur in besonderen Bäckereien und Fabriken hergestellt

Folgende etwas abgeänderte Tabelle 32 von HEUTKE (2) ergibt einen Überblick über die Zusammensetzung der wichtigsten Brotarten

Tabelle 32 Zusammensetzung der wichtigsten Brotarten

Brotart	% haltige Substanz	Fett	Kohlenhydrate	Rohfaser	Asche	Wasser
Feines Weizenbrot	7					
Grobes Weizenbrot	85	0.5	5	0.3	1	34
Feines Roggenbrot		1	51	1	1	37
(Graubrot)	65	1	50			
Grahambrot	8	0.5-1	48	1	1.5	40
Vollkornbrot	75	1	46	1	1.5	41
(Pumpnickel)	6	0.5	52	1.5	1.5	39
Rommbrot	11.4	1.8	50	3.0	1.9	39
Knackebrot						

Der Caloriengehalt der ersten 6 Brotarten beträgt 250 Cal des Knacke. 380 Cal

Die größtenteils unverdauliche Rohfaser (Gerüstsubstanz) besteht aus Cellulose, Hemicellulose, Pentosanen, Pectinen, Ligninen usw. Die groben Brotsorten mehrten die Stuhlmenge um das Doppelte bis Dreifache gegenüber den feinen Brotsorten

Annähernd entsprechend steigt auch die N Ausscheidung im Stuhl von feinem Weizenbrot werden nach NEUMANN 81% der N Substanz 98.5% der Kohlenhydrate und 75% der Fette ausgenutzt Die entsprechenden Zahlen für grobes Weizenbrot sind 72%, 92.5% und 56% Ähnlich sind die Differenzen zwischen feinem und grobem Weizenbrot Die Bekommlichkeit und anscheinend auch Ausnutzung der groben Brotsorten wächst mit der Gewöhnung Von Vollkornbrot werden nach PÜBNER 82% ausgenutzt Ein großer Teil der N Ausscheidung im Stuhle stammt aus Darmsekreten und Bakterien (HEUTKE und BELZ) Verdauungsversuche mit Magen und Darmaust zeigte daß  $\frac{3}{4}$  des Eiweißes schon aus den geschlossenen Leukonzellen der Kleie verdaut wird (PÜBNER VON NOORDEN SALOMON HIND HEDE HEUTKE (2) S 37 dort auch die ältere Literatur der Arbeiten von SCHMIDT STRASSBURGER u a ]

Das frisch Brot verliert bei längerem Liegen bei Brotchen schon in 24 Std seine ursprüngliche Beschaffenheit. Es wird altbacken infolge kolloidchemischer Veränderungen der Stärke die dadurch zu Verlust ihr Quellungsvermögen verliert.

Es ist eine altbekannte Tatsache daß das besser schmeckende frische Brot von vielen Menschen schlechter vertragen wird weil es Beschwerden macht. Dr. PENFW. Sofia hat darüber an meiner früheren Klinik eine umfangreiche Arbeit gemacht ohne daß es gelang die Ursachen für dies Verhalten aufzudecken. Weder im chemischen noch im röntgenologischen Verhalten noch in der Ausnutzung ließen sich sichere Unterschiede gegenüber dem Verzehr von altbackenem Brot feststellen.

Aus Mehl werden auch Suppen, Brei und Gebäcke hergestellt. Bei den beiden ersteren quillt die Stärke und wird dadurch leichter fermentativ verdaulich. Von Pfannkuchen oder Fladengebäck ist der Lierkuchen am bekanntesten. Das Mehl wird dabei in eine Pfanne mit auf etwa 200° C erhitztem Fett gegeben. Dabei verdunstet der größte Teil des Wassers wodurch der Teig gelockert wird. Gleichzeitig gerinnt das Eiweiß und die Stärke wird verkleistert. Wegen der Fett durchdringung ist die Verdaulichkeit etwas erschwert.

Bei den Gebäcken wird der Teig vor dem Backen durch Kohlensäure gelockert. Zur Kohlensäuregewinnung benutzt man entweder Backpulver das aus Natrium bicarbonicum und Weinsäure besteht oder die Hefe mit ihrem diastatischen und Gärungsferment (Cymase).

Mehlprodukte sind auch die sogenannten Teigwaren zu denen Makkaroni, Nudeln, spaghetti, Graupchen und Suppenkügelchen gehören. Sie werden aus einem Teig von kleberreichem Weizenmehl oder Grieß ohne Back- oder Gärungsprozeß lediglich durch Trocknen hergestellt. Der Teig kann durch Zusatz von Eiern schmackhafter und wertvoller gemacht werden (Eierteigwaren).

Einer Sonderbesprechung bedarf die Sojabohne da ihr Samen mit 23—43% Protein und 15—23% Fett einen außerordentlich hohen Nährwert hat. Die Sojabohne als Ganzes kommt wegen ihrer Schwerverdaulichkeit für die Ernährung direkt nicht in Betracht wohl aber für die Fettgewinnung. Das Vollsojamehl ist das bei weitem wertvollste Mehl da es 42.5% Eiweiß, 19.9% Fett und 24.3% Kohlenhydrate und 459 Cal enthält. Auch der Vitamingehalt besonders an B<sub>1</sub>, B Komplex E und K ist beträchtlich an A und D gering. Nur C scheint ganz zu fehlen. In der Asche die 3.14% ausmacht sind alle wichtigen Mineralien besonders Kali und Phosphorsäure vorhanden. Die Verarbeitung zu Brot, Suppen, Breien und Gebäcken sowie zu Milch, Käse, Würsten und Kaffee Ersatz ist die gleiche wie bei den anderen Cerealien. Leider wird die Sojabohne in Deutschland nur wenig angepflanzt und importiert so daß sie für die Volksernährung im großen Maßstab nicht in Betracht kommt. Auch ist ihr etwas eigenartiger Geschmack manchen Menschen nicht angenehm. Immerhin stehen gute deutsche Fabrikate der Thoriwerke in Harburg, der Firma F. Friedrichsen Berlin W 62 und der Sojama Werke in Frankfurt/Main zur Verfügung.

Anhangsweise sei noch eines anderen außerordentlich wertvollen Nahrungsmittels gedacht das zur Gruppe der Cerealien zwar nicht gehört aber bei ihrer Zubereitung oft verwendet und häufig mit ihnen zusammen gegessen wird, die Hefe. Sie nimmt unter allen Nahrungsmitteln insofern eine Sonderstellung ein als sie streng genommen weder zum Tier noch zum Pflanzenreich gehört wenn sie dem letzteren auch erheblich nahesteht.

Während die Hefe früher fast ausschließlich in Brauereien, Backereien und zu medizinischen Zwecken verwendet wurde ist die Hefart *Torula utilis* seit einiger Zeit durch Herstellung sehr wertvoller und wohlschmeckender Präparate auch für die Ernährung nutzbar gemacht worden (s. auch eigene Untersuchungen



bei E. PENDL) Besonders die Bergm Holzzuckerhefe und die Holzzuckerhefe der Firma Waldhof Bensheim a. d. Bergstraße sowie der Firma Nadler & Co. Mannheim Waldhof haben hervorragende Qualität. Die als trockenes Pulver hergestellte Hefehefe enthält 50–60% Rohprotein, 15–20% Kohlenhydrate, 3% Fett<sup>1</sup> mit 346 cal und alle wasserlöslichen Vitamine, besonders die der B-Gruppe (1800 bis 2400 E für B<sub>1</sub> und 4000–5200 E für B-Komplex) sehr reichlich.

Der einzige Nachteil ist, daß die Hefeproteine nicht vollwertig sind. Es fehlt vor allem Cystin bzw. Methionin. Cystinzulage genügt aber nicht, um für Ernährungszwecke die Hefe vollwertig zu machen (FINK), wohl aber kleine Mengen von Molkenweißeisquark (STROGER). Die Hefe hat den angenehmen Geschmack von Parmesan; durch Posten mit Fett wird er noch weiter verbessert. Nahrhefe vor allem als Torte<sup>2</sup> läßt sich ausgezeichnet als Brotaufstrich in Suppen und zum Bestreuen von Breien, Nudeln, Gemüse usw. verwenden. Um den großen Nährwert der Hefe auszunutzen, muß sie natürlich in etwas größeren Mengen von 50–160 g am Tage gegessen werden. Verdaulichkeit (85–90%) Bekommlichkeit und Sättigungswert sind sehr gut. In der vergangenen Notzeit bot die Hefe ein ausgezeichnetes Mittel, um die völlig ungenügende rationierte Nahrungszufuhr durch ein außerordentlich hochwertiges, wohlschmeckendes Nahrungsmittel aufzubessern.

Der Wert der Gemüse, zu denen auch die Salate gehören, liegt bei ihrem großen Wassergehalt (bis 97%) vorwiegend in dem Gehalt an Mineralen und Vitaminen. Die kleinen Mengen an N-haltiger Substanz bestehen zu  $\frac{3}{4}$  aus Eiweiß, im Rest aus Eiweißspaltungsprodukten. Der Kohlenhydratgehalt ist nur bei der Kartoffel (16,3%) und bei Trockengemüse (50%) hoch, sonst geht er nicht über 9% (Mohrruben) hinaus. Es handelt sich dabei im wesentlichen um Stärke. Der Pektinstoff- und Fasergehalt schwankt zwischen 0,64% (Erlernen) und 1,7% (Mohren) und besteht aus Cellulose, Hemicellulose, Pentosen, Pektinen, Ligninen und ähnlichen, z. T. noch unbekannten Substanzen.

Die Gemüse werden z. T. roh genossen, meist aber gekocht, wobei das Eiweiß gerinnt, die Stärke verkleinert und das Zellgewebe z. T. zerstört wird. Beim Kochprozeß treten schon in den ersten Minuten  $\frac{1}{4}$  der löslichen Kohlenhydrate und N-Substanzen und ein großer Teil der Mineralien in das Kochwasser über, so daß unbedingt darauf geachtet werden muß, daß das Kochwasser nicht fortgeschüttet wird, wie es leider meist in der Küche geschieht.

Der wichtigste Vertreter der Leguminosen, von denen etwa 50 Arten genießbar sind, ist die Kartoffel, die relativ spät (Ende des 16. Jahrhunderts) von dem Engländer Drake aus Amerika in Europa eingeführt wurde und erst allmählich und z. T. unter Gewaltanwendung sich eingebürgerte, dann aber eine überragende Bedeutung gewann. Der Kohlenhydratgehalt mit 16,3% ist ziemlich beträchtlich, der Eiweißgehalt mit 1,5%, allerdings sehr gering. Besonders wertvoll ist der Gehalt an Vitamin C (im Durchschnitt 20 mg %) aber auch die B-Vitamine sind in mäßiger Menge vorhanden, während die fettlöslichen Vitamine ganz oder fast ganz fehlen. Die Verwendung in der Küche ist sehr vielfältig, gekocht als Pellkartoffeln, die ökonomischste Form, oder als geschaltete Kartoffeln, als Bratkartoffeln und Kartoffelbrei. Als Reibekuchen kommt sie auch roh auf den Tisch. Die Kartoffel ist sehr empfindlich gegen Frost, da sie dann durch Eigenfermente verzuclert wird und einen unangenehmen süßlichen Geschmack bekommt. Die Angaben über die Verdaulichkeit der Kartoffel variieren außerordentlich stark (8,2–32,2% für N-Verlust). Für reine Kartoffelkost berechnen PÜBNER u. THOMAS 32% und 14%

<sup>1</sup> Mit dem sogenannten Fruktons-Luftungsverfahren von Waldhof läßt sich der Fettgehalt auf Kosten des Eiweißes (um 2,0%) bis auf 20–30% steigern (K. GEMENHARDT 1941).

**Verlust der Calorien** Bei zweckmäßiger Zubereitung lassen sich aber die Zahlen auf 1,0% für N und 5% für die Calorien herabdrücken. Die Kohlenhydratresorption ist mit 92–99% erheblich günstiger.

Der Caloriengehalt und z. T. auch der Geschmack der Gemüße läßt sich durch Fett und Mehlschwitzen eventuell Eier wesentlich verbessern. Pöhgemüse vor allem Salat, das calorisches minderwertigste Nahrungsmittel mit seinen nur rund 10 Cal/100 g, lassen sich durch Zusatz von Olivenöl, Sahne und Eiern in ihrem Nährwert erhöhen und durch Zitronen und Essig geschmacklich verbessern.

Bei der ungleichen Versorgung mit Frischgemüse in den verschiedenen Jahreszeiten müssen die Gemüße z. T. konserviert werden. Es geschieht dies teils durch Trocknen (schonendes Dörren im Vacuum bei 40–50°C) teils durch Einwecken, teils durch Einsäuern wie bei Sauerkraut, Gurken, Tomaten, deren Mark besonders eingemacht werden kann, und Schnittbohnen oder Einzuckern wie bei den süßen Gurken.

Die Gemüße werden beim Gesunden zu rund 80–90% je nach Art und Zubereitung verdaut und resorbiert. Die Bekommlichkeit ist im allgemeinen gut, nur Pilze, bestimmte Kohlarten und besonders Sauerkraut machen manchen Menschen Beschwerden und verstärken die Flatulenz. Die Bekommlichkeitsskala ist hier Spinat, Blumenkohl, Posenkohl, Butterkohl, Wirsing, Krautkohl, Potkohl, Weißkraut, Sauerkraut. Pilze sind besonders schwer verdaulich. Nach RUBNER erscheinen 30% von der organischen Substanz und von N im Kot wieder.

Den Gemüßen stehen Obst und Wurste nahe. Vor allem gilt das für das Obst.

Obst ist wie das Gemüse reich an Wasser (82–85%) und wasserlöslichen Vitaminen, arm an N-haltiger Substanz (0,4–1,3%). Fett fehlt ganz. Der Hauptunterschied abgesehen von den Purinen, die im Gemüse ganz fehlen, im Obst aber in sehr wechselnder Menge zwischen 0,05% (bei der Citrone) und 3,26% (bei der Erdnuß) vorhanden sind, besteht in den Kohlenhydraten. An die Stelle der Stärke, die fast ganz fehlt, treten Zucker und Pectin. Der Invertzuckergehalt schwankt zwischen 5 und 10%, die Saccharose macht 0,2–2% aus. Besonders groß ist der Gehalt an Pectinen bei den Äpfeln bis 3,8%. Pectine sind nach Untersuchungen von FELLENBORG, F. LEBLICH u. a. Verbindungen von Pentosen mit Methylalkohol und Galakturonsäure. Sie erstarren in Gegenwart von Zucker und organischen Säuren gallertig. Auf dieser Eigenschaft beruht die Herstellung von Obstgelee und Marmeladen. Die Verdaulichkeit ist gut. Das gilt nach Untersuchungen von HEUPKE sogar für das Pectin, dessen Methylalkohol z. T. im Harn erscheint. Der Apfel wird nach RUBNER zu 11% an genutzt, doch entfallen dabei nur 2,7% auf Unverdautes, der Rest sind Darmabscheidungen. Für seine Verwertung im Organismus spricht auch der günstige Einfluß auf die Acidose. Wegen seiner guten Haltbarkeit und vielseitigen Verwendbarkeit ist in Deutschland das Hauptobst zweifellos der Apfel. Er enthält in der üblichen Pflanzare kleine Mengen Eiweiß (0,4%) kein Fett, dafür 0,66% Fruchtsäure, neben 13,0% Kohlenhydraten bei 68 Cal/100 g.

Bei anschließlicher Apfelkost mit 2.000–3.000 g rohen Äpfeln ohne Schale und Kern gehen nach LEBNER nur 11% der Calorien und davon sogar nur 2,7% aus Unverdaulichem in den Kot, so daß auch in puncto Verdaulichkeit der Apfel ein besonders wertvolles Obst ist. Die Bekommlichkeit ist nicht immer eben so gut, wie die Verdaulichkeit, da große Mengen vielen Menschen Beschwerden machen.

In den Tropen und Subtropen ist die Banane die bevorzugteste Frucht. Sie vertritt hier geradezu die Kartoffel. Der Eiweißgehalt ist nachst dem der Feigen (1,4%) von den Südfrüchten der höchste (0,9%), Kohlenhydrate 15,5%, Frucht-säuren am niedrigsten (0,6%) bei 68 Cal/100 g.

Die Ausnutzung mit 24% der N haltigen Substanz die wohl zum größten Teile aus Darmschreien und Bakterien besteht mit 11% der Kohlenhydrate 11% der Rohfaser und 934% der Calorien ist sehr gut Die Bekommlichkeit des gleichen selbst bei Menschen die den fade süßlichen Geschmack und die breuge Konsistenz nicht lieben

Ob t soll im allgemeinen nicht zusammen mit sehr viel Wasser Bier oder Wein genossen werden da mensartige Bilder entstehen können Da die Quellungs fähigkeit nicht sehr groß ist nimmt HUPKE (Z) einen Gährungsileus an So üble Zufälle treten im allgemeinen aber nur ein wenn besonders große Mengen von Obst und Flüssigkeiten gleichzeitig aufgenommen werden

Die Nüsse sind im Gegensatz zum Obst außerordentlich nahrhaft da sie nur wenig (45%) Wasser enthalten dagegen sehr große Mengen von Fett (54—67%) und N haltiger Substanz (16—24%) darunter auch relativ viel Purine neben 7—10% Kohlenhydraten Ihr Caloriengehalt ist dementsprechend mit 550 bis 650 Cal/100 g sehr hoch Von Vitaminen sind B<sub>2</sub> und C reichlich vorhanden die B Gruppe und die fettlöslichen Vitamine fehlen ganz Die Verdaulichkeit von Nüssen und Mandeln ist nach RUBINS Untersuchungen entgegen einer weit verbreiteten Ansicht sehr gut (96% der Calorien und 955% des N) dagegen ist die Bekommlichkeit oft sehr schlecht infolge Peizwirkung schon im oberen Magen darmkanal und vermehrter Gasbildung

### c) Die Genußmittel

Die Genußmittel werden meist in alkaloidhaltige wie Kaffee Tee und Kakao und in alkoholische wie Bier Wein Cognac und Liköre eingeteilt Der Tee wird als grüner meist aber als schwarzer Tee genossen Im ersten Falle werden die Teeblätter ohne vorherige Garung geröstet dabei bleibt die grüne Chlorophyll farbe erhalten Beim schwarzen Tee werden die gut getrockneten Blätter einer Fermentation unterworfen die die Gerbsäure in das dunkle Phlobaphen um wandelt Im Anschluß daran werden die Blätter gerollt und getrocknet

Das Alkaloid ist das Coffein Das eigenartige feine Aroma entsteht erst beim Bruhen mit kochendem Wasser aus atherischen Ölen Zum Aufguss kommen je nach Geschmack und Bedarf 5—10 g Teeblätter auf 1/4 l heißen Wassers Je länger der Tee zieht um so bitterer wird er durch Austreten der noch vorhandenen Mengen von Gerbsäure die verstopfend wirkt

Obwohl eine Tasse Tee durchschnittlich ebensoviel Coffein enthält wie eine Tasse Kaffee ist die erregende Wirkung geringer was auf die Bindung an Gerbsäure zurückgeführt wird die erst allmählich im Magendarmkanal gelöst wird Tee ist daher verträglicher besonders bei Magendarmkrankheiten Zur Tee bereitung werden auch die getrockneten Blätter anderer Pflanzen wie Kamillen Hagebutten Pfefferminze usw benutzt

Der Kaffee stammt der Hauptsache nach aus dem Samen der reifen Kaffee bohne der Coffea arabica die einer Fermentation unterworfen wird Nach Reinigung von der umgebenden Pergamenthaut und Trocknung werden die Bohnen in rotierenden Trommeln oder in der Bratpfanne einem Rostprozeß bei 200 bis 250 C ausgesetzt Dabei entstehen die bekannten angenehmen flüchtigen Aromastoffe aus den Fitten des Kaffees Die Dunkelfärbung ist auf eine Caramelisierung der Kohlenhydrate zurückzuführen Kummerlicher Ersatz für die heute leider immer noch teuren Kaffeebohnen sind Zichorie Malz Cetreide Eicheln usw die in ähnlicher Weise verarbeitet werden

Vor der Verwendung muß der Kaffee möglichst fein gemahlen werden Für eine besonders schmackhafte Zubereitung empfiehlt der sehr sachverständige BRILLAT SAVARIN [zit bei HEUPKE (Z) S 64] folgendes Rezept

$\frac{3}{4}$  des Kaffeepulvers werden mit heißem Wasser übergossen und kurz aufgekocht dann wird die Kanne sofort vom Feuer genommen und der Pest hinzugefügt

Die wirksamen Substanzen des Kaffees sind das Coffein und z. T. auch die Rostprodukte. Das Coffein ein Purinderivat (Trimethylxanthin) hat erregende Kreislaufwirkungen sowohl auf Vasomotoren wie auf das Atemzentrum. Die Coronargefäße werden erweitert und die Systole des Herzens wird verstärkt und verlängert. Daneben kommt ihm aber auch eine allgemeine stimulierende Wirkung für körperliche und vor allem geistige Leistungen zu was mit seiner Erregung der Großhirnrinde zusammenhängt. Viele Abendmenschen werden erst durch den Morgenkaffee ganz wach und voll arbeitsfähig. Gerade die Nachkriegsjahre mit dem völligen Mangel an echtem Kaffee haben gelehrt wie außerordentlich wichtig und notwendig dieses Stimulans ist. Merkwürdigerweise wirkt die gleiche Menge Coffein als orales Medikament (0,1 g Coffein entspricht etwa 6–7 Kaffeebohnen) weniger günstig. Das spricht dafür daß auch den Rostprodukten oder noch unbekannten Substanzen ein wertvoller Effekt zukommt. Auch von den Rostprodukten wird eine Anregung der Großhirnrinde angenommen. Nachteilig ist bei vielen Menschen die Beeinträchtigung des Schlafes wenn der Kaffee nachmittags oder abends genossen wird. Im Kaffee *Haag* fehlt das Coffein.

Der Kakao ist sowohl als Genußmittel wie als Nahrungsmittel ein ideales und darum besonders beliebtes Kombination. Der Kakao wird aus der Kakaobohne des Kakaobaumes (*Cacao Theobroma* die Götterspeise) gewonnen dessen Samen er ist. Nach ihrer Befreiung von dem rothlichen sauer süßlich schmeckenden Fruchtfleisch werden die Samen zunächst einem Garungsprozeß (sogenannter Pottung) unterworfen bei dem unter Bildung von niederen Fettsäuren und Alkohol die Gerbstoffverbindung des Theobromins gespalten wird. Nach anschließender Trocknung erfolgt die Röstung bei der das bekannte Aroma entsteht die Beseitigung von Resten von Schalen und Keimlingen und die Pulverisierung. Für die Verwendung des Kakao als Getränk werden die Bohnen entfettet und aufgeschlossen. Letzteres geschieht nach Extraktion eines Teils der Fette und vor der Röstung durch Verreiben mit Pottasche. Die Speisechokolade ist eine Mischung von Kakaoapulver mit Zucker. Starko Milch Fett und anderen Nährstoffen in wechselnder Menge wodurch die Verschiedenheiten der zahlreichen Handelschokoladen an Süßigkeit Geschmack und Nährwert bedingt sind.

Das wirksame Alkaloid ist das Theobromin ein Dimethylxanthin das dem Coffein nahesteht aber zentral schwächer wirkt dagegen die Coronargefäße stärker erweitert. Folgende Tabelle 33 nach J. Kovacs (2) zeigt vergleichend die Zusammensetzung von Kakaopulver und Schokolade.

Tabelle 33 Zusammensetzung von Kakaopulver und Schokolade nach J. Kovacs

	Asche (Etwas)	Zucker	Fett	Rohkaffee	Alkohol	Wasser	Theobromin
Kakaopulver	2,31	0,1	6,46	63,0	5,77	3,0	2,01
Schokolade	6,0	10,0	4,40	1,06	1,69	1,6	0,63

Der Caloriengehalt hängt im wesentlichen von der Fettmenge ab. Er schwankt zwischen 413 beim Kakao 620 bei der Schokolade und 660 bei der Pohlkakaomasse. Die große Emulsionsfähigkeit des Kakao macht ihn zu einem glänzenden Vehikel für Fett wodurch sein Nährwert noch weiter gesteigert werden kann. Ausnutzung und Bekömmlichkeit von Kakao und Schokolade sind sehr gut bei vielen Menschen und bei Genuß größerer Mengen tritt allerdings Verstopfung ein.

Die alkoholischen Getränke zerfallen in Bier, Weine, Cognac und Liköre.

Bei der *Bierherstellung* wird zunächst das Ausgangsmaterial meist Gerste zum Keimen gebracht wodurch die Starke zu T in Malz übergeführt wird. Hefezusatz führt dann zur Vergärung des Malzzuckers zu Alkohol und Kohlensäure. Da zwischen liegen noch mehr Präparationen und Stadien (Grünmalz, Trockenmalz, Maische, Würze usw.) auf die hier nicht eingegangen werden kann [Naheres bei C. VON NOORDEN u. H. SALOMON (7)]. Je nach Herstellung schwankt der Alkoholgehalt zwischen 2—15%.

Der Geschmack des Bieres ist hauptsächlich durch Extraktstoffe, vor allem aus Hopfen, bedingt. Der CO<sub>2</sub>-Gehalt bewirkt die erfrischende Wirkung.

Der *Wein* wird gleichfalls durch Gärung und zwar von Trauben und anderen Obstarten gewonnen. Die im Spätherbst geernteten Beeren werden sorgfältig von Stielen und Kernen befreit und dann zur Maische zerdrückt. Der ausgequetschte Saft der Most wird in Gärungsfässer eingefüllt und der Haupt- und Nachgärung unterworfen.

Beim Abfüllen bleiben die ausgefallenen Stoffe (Eiweiß, Pektine, Gerbsäure, Weinstein usw.) zurück, und der Wein klärt sich [Naheres über die Herstellung und die verschiedenen Weinsorten bei VON NOORDEN u. SALOMON (2)].

Die *Branntweine* werden durch Destillation vergorener alkoholhaltiger Flüssigkeiten gewonnen. Durch Zusatz von Zucker und Geschmacks- und Geruchsstoffen werden sie zu Likören. Ausgangsmaterialien sind Wein, Kartoffeln, Cerealien und die verschiedensten Obstarten. Das Hauptweindestillat ist der Cognac. Der Alkoholgehalt der Weine schwankt zwischen 5 und 16% bei den Branntweinen und Likören zwischen 33% (Wodka) und 53% (Pum).

Als letztes und in mancher Beziehung wichtigstes Genußmittel sind die *Ceuren* zu nennen, denn ohne sie ist es nahezu unmöglich, eine wirklich schmackhafte Kost zuzubereiten, besonders gilt das für Suppen und Gemüse. Im allgemeinen werden sie nur in sehr kleinen Mengen verwandt.

Der Hauptgewürzstoff ist das Kochsalz, von dem als Nahrungsstoff schon die Rede war. Im allgemeinen werden täglich rund 10—20 g NaCl beim Gesunden zusätzlich der Nahrung zugefügt, doch ist das Verlangen nach Salz individuell außerordentlich verschieden. Im allgemeinen empfiehlt es sich, möglichst niedrige Mengen zu nehmen.

Die eigentlichen Gewürze sind die Blätter, Blüten, Früchte und Wurzeln der verschiedensten Pflanzen oder aus ihnen gewonnene Stoffe von sehr verschiedenem, aber für die einzelne Pflanze charakteristischem Geschmack. Von den deutschen Pflanzen seien erwähnt Schnittlauch, Petersilie, Zwiebel, Sellerie, Kummel, Thymian, Knoblauch, Salbei, Kerbel, Pimpinelle, Majoran u. a.

Scharfer im Geschmack sind im allgemeinen die ausländischen Gewürze wie Pfeffer aus dem Pfefferstrauch (Ostindien), Muskat (als Nuß oder Blüte) des Muskatbaumes der Antillen, Gewürznelke (Myrtenknospe aus Ostindien), Vanille (Schote einer Orchidee aus Südamerika und Niederländisch Indien), Ingwer (Wurzel der Ingwerpflanze aus Ostindien und China), Paprika (schotenartige Beere von Capsicumarten) und Senf. Senfmehl sind die enthulsten und zermahlene Samenkörner mehrerer Senfpflanzen (Brassica und Sinapsis). Der Speisesenf oder Mostschich ist ein aus dem Samen verschiedener Senfpflanzen unter Zugabe von Weinmost, Essig, verschiedenen Gewürzen, eventuell auch Sardellen oder Anchovis versetzter Brei, der neben Pfeffer das schärfste Gewürz darstellt.

Zum Würzen werden auch Essig und Zitronensaft benutzt, wenn sie auch keine eigentlichen Gewürze sind. Essig ist durch Essigbakterien vergorener Weingeist. Die Geschmacks-substanz in der Citrone ist die bittere Zitronensäure (5—10%). Beide dienen dem gleichen Zwecke, den Speisen, vor allem den Salaten, einen gewissen bitteren Geschmack zu verleihen, der bei der Citrone feiner ist als beim Essig.



- VOY NOORDEN C u H SALOMON Handb d Ernährungslehre Bd I Allgemeine Diätetik Berlin Springer 1920
- RUBNER M Ernährung in Handb d Lebensmittelchemie 1 1140 (1933)
- SCHALL H Nahrungsmitteltab 15 Aufl Leipzig Barth 1949 — SCHMIDT B Die Ernährung des deutschen Volkes unter besonderer Berücksichtigung der Ernährung seines Heeres Berlin Mittler u Sohn 1940 — SCHWENKE-BECHER A Nahrungsmitteltab Marburg — SHEPMAN H C Foodproducts 2ed New York The MacMillan Comp 1934
- Société des Nations Bulletin de l'Organisation d'Hygiène Vol VI Nr 2 Avril 1937 zit bei ERTL Die Ernährung 3 49 (1938) — Statistisches Jahrbuch für das deutsche Reich 1933
- TYSKA Die Ernährungsweise deutscher und amerikanischer Arbeiter Klin. Wschr 1931 1-4
- ZIEGELMAYER W Unsere Lebensmittel u ihre Veränderungen Dresden 1933 — Die Ernährung des deutschen Volkes 5 Aufl Berlin u Dresden Steinkopff 1947

## II Einzelarbeiten

- BEILAT HAVATIN A Physiol d Geschmacks deutsch Braunschweig 1888
- DIEMER W Die Verarbeitung der Lebensmittel in Die Ernährung herausgegeben von A LANG u R SCHOEN 130ff Berlin Göttingen Heidelberg Springer 1900
- EGLE Die Ernährung der Olympialämpfer während der 16 Kampftage der 11 Olympiade Berlin 1936 Die Ernährung 2 241 (1937) — EHRLICH F Biochem Z 169 263 u 169 13 (1926) 203 343 (1928) 212 163 (1929) — FELLEBERG TH Biochem Z 84 45 u 118 (1918) — FINK H Chem 48 34 (1945) — FLOSSNER O Ernährungsphysiol Grundfragen zum Nahrungsverbrauch der europäischen Völker Probleme der Weltwirtschaft 70 73 (1942)
- GEWEINHARDT K Sudd Apoth Ztg 6 128 (1947)
- HAHN W Die Ernährungswirtschaft Europas in den Jahren 1936—39 Probleme der Weltwirtschaft 70 18 (1942) — HARMSEN W (Papiercalorien) Hippokrates 19 H 4 97 (1948) — HEUPKE u BELZ Arch f Hyg 114 56 (1935)
- JAFFA M E Dep of Agric Bull 192 Washington 1902
- KOIZUMI Über die Ernährung des Japaners sowie den physiol Wert des tagl Lebens Beiträge zur Massenernährungsfrage Kaiserl Militärarztl Akad Tokyo 1930 Ergänzung 1939
- LUSK GR The elements of the Science of nutrition 4 ed S 46, Philadelphia u London Saunders & Co 1928
- MAURIZIO Die Nahrungsmittel aus Getreide Bd I Berlin 1917 — MIELECK O Die Ernährungsgewohnheiten der Völker Europas im Frieden Landpost Folge 30 u 31 Berlin 1940
- NEISSER A u H BRAUNING Münch med Wschr 1911 1935 — NEUMANN R O Arch f Hyg 54 1 (1902)
- PENDL E Klin Wschr 1946 1 9 — PEWEN L Habilitationsschrift Würzburg 1942
- REIN H Lehrbuch d Physiol 4 Aufl Berlin Springer 1941 — RIEDER H Z Biol 20 378 (1894) — RUBNER M Arch f Anat u Physiol Physiol 1bt 237 (1916) (Äpfel u Erdbeeren) — Arch f Physiol 286 (1915) (Pilze) — PUBNER M u K THOMAS Arch f Physiol 165 (1916) u 8 1 (1918) PUBNER M Sitzgeber preuß Akad Wiss Math naturwiss Kl 8 341 (1900) 284 (1926) 1a 1 (1928) u Deutschl Volksernährung zeitgemäße Betrachtung, Berlin 1930
- SCHENK P Münch med Wschr 1936 1535 — Med Welt 1936 1a 37 u 1609 — Die Ernährung 2 1 246 (1937) — STENGER K Klin Wschr 1948 257
- VOIT C u L HERMANN Hdb d Physiol 8 519 (1891)

## 3 Besondere Ernährungsregime (Vegetarismus und Rohkost)

Der Vegetarismus oder Vegetarianismus die Ernährung lediglich mit Pflanzennahrung geht bis weit ins Altertum zurück (Geschichte bei HINTZE) In seiner milden Form vermeidet er lediglich das Fleisch und die inneren Organe geschlachteter Tiere während Produkte der lebenden Tiere wie Milch Milchprodukte und Eier erlaubt sind Es entspricht das der sogenannten lactovegetabilischen Kost In der strengen Form sind alle animalischen Nahrungsmittel verboten Nur diese ganz einseitige Form der Ernährung steht hier zur Diskussion Als Hauptanhänger gilt PYTHAGORAS (um 530 v Chr) Ferner berufen sich seine Anhänger auf BUDDHA SOKRATES PLATO EPIKUR SENECA u a doch ist es nicht immer klar ob es sich bei diesen um die Empfehlung der milden oder strengen Form gehandelt hat Seit J NEWTONS Buch Return to nature (London 1811 zit bei HINTZE) und

**SILVESTER GRAHAM'S Standardwerk** *Lectures on the science of human life* (1839) ist der Vegetarismus zu einer besonderen Lehre geworden. In Deutschland wurde er vor allem durch das große einbandige Werk von E. BALTZER (Nordhausen 1867 bis 1872) propagiert. ALBU schätzte 1908 die Zahl der Vegetarianer in Deutschland am Anfang dieses Jahrhunderts auf etwa 2000. 1933 gab es etwa 20 Vegetarianervereine mit unbekannter Mitgliederzahl. Bekannt ist, daß einige Nonchorden wie die Trappisten Nonche des Klosters vom Berge Athos in Griechenland fast ganz strenge Kloster und Sekten bestehen. Während früher der Vegetarismus ausschließlich von Laien verwendet wurde und vielfach ethnische religiöse und weltanschauliche Gesichtspunkte maßgebend waren, hat sich seit Anfang des Jahrhunderts (G. von BUNOK und ALBU) auch die Wissenschaft mit ihm beschäftigt. Die Hauptvertreter sind CHITTENDEN (in Amerika) HYNDEN (in Danemark) RÖSE (in Deutschland). Die Selbstbeobachtungen von HORACE PLETCHER und P. BERRO (in Deutschland) Experimente von H. RÖSE (in Amerika) arbeitete und durch gründliches Kauen zu einer erstaunlichen Verminderung der Nahrungszufuhr fast nur mit Vegetabilien kam. Es wurde die ganz vorwiegend vegetabilische der Yale Universität in New Haven 1902 der Anlaß zu einem großen Ernährungs experiment auf breiter Grundlage. Es wurde die ganz vorwiegend vegetabilische Bedarfs ohne Beeinträchtigung von Wohlbefinden und Leistungsfähigkeit er niedrigt. Das A Gleichgewicht wurde gewahrt. CHITTENDEN schloß aus diesen Versuchen, daß 52–60 g Eiweiß für den Erwachsenen vollkommen genügen. O. CORNHILL hat diese Folgerungen über sehr eingehenden Kritik unterzogen in der er vor allem darauf hinwies, daß aus der Tatsache, daß 103 Studenten mit der genannten Menge eben auskommen, niemals Schlüsse für die Volksernährung gezogen werden dürfen. BEVEDICT u. a. haben diese Untersuchungen bestätigt, allerdings ohne keinen Zweifel unterliegen, daß viele Menschen mit etwa 60 bis 100 g vorwiegend pflanzlichem Eiweiß auskommen. CHITTENDEN hat die Eiweißmenge von CHITTENDEN allerdings calorisch ausreichenden Kost die Eiweißmenge von CHITTENDEN halbierten und glaubten mit etwa 20–30 g rein pflanzlichem Eiweiß oder noch weniger auskommen zu können. Allerdings empfahlen sie sie nicht für die Volksernährung. RÖSE vermochte mit einer Nahrung die lediglich aus den hervorragenden von ihm selbst gezüchteten Kartoffeln und Margarine bestand sich monatlang annähernd ins A Gleichgewicht zu setzen. Als er aber damals im Anschluß daran zu weiteren Untersuchungen in unsere Klinik kam, befand er sich bereits an der Grenze des pramortalen Eiweißzerfalls. Eine geringfügige Erhaltung genugte um die annähernd ausgeglichenen A Bilanz sofort stark negativ zu gestalten. Er lehnte daher die extrem niedrigen Zahlen von HYNDEN ab. R. BERRO (Z) betonte vor allem den hohen Basengehalt der pflanzlichen Kost für die Erniedrigung des Eiweißbedarfes. Es hat an dieser Stelle kein Interesse auf die zahlreichen zu sich NADEN u. a. angestellten Versuche HYNDEN'S auf Brot und Kartoffeln einzugehen. Sie sind von verschiedener Seite besonders I. LAYEN (Z) stark kritisiert worden. Es unterliegt hier auch nicht die Frage des Eiweißminimums, die schon früher behandelt wurde, sondern das Problem, ob der Mensch für lange Zeit bei einer ausschließlich pflanzlichen Nahrung gesund und leistungsfähig bleiben kann und ob der Vegetarismus als Volksernährung in Betracht kommt. Es ist zuzugeben, daß manche Menschen sehr lange rein vegetarisch leben können, auch bei intensiver Arbeit, sofern sie die genügenden Gesamt



calorien (bei MADSEN HINDHEDES Diener bis 5000 cal/Tag) zu sich nehmen. Die längsten angeblich kontrollierten Versuche dauerten 2—3 Jahre. Das ist aber für die Frage, ob ein solches einseitiges Ernährungsregime auf die Dauer durchführbar ist, wahrscheinlich eine noch zu kurze Zeit. C. VON NOORDEN u. H. SALOMON (Z) fordern mit Recht, daß erst die 2. Generation eine Antwort geben kann, wenn die rein pflanzliche Kost schon lange Zeit vor dem Fortpflanzungsalter genossen wurde.

Der stärkste Einwand, den man gegen den Vegetarismus strengster Observanz machen kann, ist mit der, daß dem pflanzlichen Eiweiß eine Reihe der exogenen Aminosäuren fehlt, die der Körper selbst nicht herstellen kann, wenn ihre Minimalmengen vielleicht auch tiefer als die auf 34 mitgeteilten Zahlen liegen. Daher muß nach dem LIEBIG'schen Minimumgesetz der menschliche Organismus nach längerer Zeit Mangelerscheinungen aufweisen. Geschieht das nicht, so sind entweder die Resultate der modernen Aminosäureforschung falsch, oder aber die Versuchsbedingungen der Vegetarier sind nicht einwandfrei durchgehalten worden, indem hin und wieder doch kleine Mengen exogener Aminosäuren animalischer Herkunft aufgenommen wurden. Um diese Alternative kommt man meines Erachtens nicht herum, und es dürfte wohl angesichts der absoluten Exaktheit der auf breiter Basis angestellten biochemischen Tierversuche kein Zweifel bestehen, wie diese Alternative zu entscheiden ist, zumal in den Versuchen von HINDHEDE, worauf schon J. CHRISTIANSEN hinwies, in die langen Versuchsreihen immer wieder Perioden mit Eiweiß und Vitaminen eingeschaltet wurden. Fraglich bleibt nur der Termin, an dem die kritische Situation eintritt. Viele Jahre kann es nicht dauern. Es wäre erstaunlich, wenn bis dahin 2—3 Jahre vergehen sollten. HINDHEDES Versuche beweisen das jedenfalls nicht.

Mit einem solchen Risiko darf aber ein Ernährungsregime, das als allgemeine Volksernährung angepriesen wird, in einen Umstand belastet werden. Der einzelne Fanatiker mag es für sich tragen, aber niemals die breite Masse, für die immer der Optimalbedarf maßgebend ist.

Andere Einwände kommen von der Praxis der Ernährung bei maximalen Leistungen. Schon W. CASPARI hat darauf hingewiesen, daß alle Völker, die in der Weltgeschichte etwas geleistet haben, eine gemischte Kost zu sich genommen haben. Auch MOSES, DAVID, SALOMON, JESUS u. a. aßen beglaubigterweise Fleisch. Sehr interessant ist, daß fast alle Olympiakampfer in großen Mengen Fleisch zu sich nehmen. Wie SCHENK hinsichtlich der Olympiade in Berlin (1936) festgestellt hat, Unter den Siegern befand sich anscheinend kein Vegetarianer. Wenn auch nicht bestritten werden soll, daß auch Vegetarianer erstaunliche Leistungen fertig bringen — man denke nur an die Matterhornbesteigung des 87-jährigen Hofrats POSE, ohne vorausgegangenes intensives Training — so scheint es mir doch sicher, daß die Streiter in den großen internationalen Wettkämpfen mit Instinkt und mit Absicht die Ernährung wählen, von der sie sich die beste Leistung erhoffen.

Weiter lassen sich ernährungstechnische Einwände erheben. Es ist nicht ganz einfach, eine Kost mit einem genügenden Caloriengehalt und etwa 80 g Eiweiß in rein pflanzlichen Nahrungsmitteln aufzunehmen, da sie außerordentlich voluminos ist und den Magendarmkanal erheblich belastet. 80 g Eiweiß müssen aber vorhanden sein, um auf CHITTENDEN'S Zahl von 50—60 g zu kommen, da bei einer Vegetabilienkost mindestens 25% des N im Kote wieder erscheinen, wobei es gleichgültig ist, wie weit dieser aus Nahrungsüberresten vermehrten Darmsekreten und üppig wuchernden Bakterien stammt. Die rein vegetabilische Diät ist also ausgesprochen unökonomisch. Das gilt auch, wie die folgende Zusammenstellung zeigt, für den physiologischen Nutzeffekt, unter dem PUBNER den Brennwert der Nahrung nach Abzug der Harn- und Kotcalorien versteht.

Bei einer Kost mit unserem Hauptnahrungsmittel dem Brote kann mithin der Nutzwert bis auf 73 5% absinken (vgl. Tab. 34) allerdings gibt es auch günstigere Zahlen bei vegetarischer Nahrung. Die Unterschiede sind also individuell sehr verschieden und gewiß spielt dabei auch Gewöhnung und Anpassung eine Rolle.

Tab. 34

	C kalori im H m	lust im Kot	Ph. iol. g. her \ 100 g. Kost
Gemischte Kost fettreich (RUBNER)	38	57	90.4
Gemischte Kost fettarm (RUBNER)	46.5	60	89.3
Kartoffelkost (LUBNER)	40	56	88.34
Brotkost aus geschältem Roggen (PIBNER)	44	15.5	87.1
Brotkost aus ungeschälten Roggen (LUBNER)	22	11.3	35
Vegetarische Kost (CASPARI Z)	135	80	90.7

P. STABELLY hat auch andere Faktoren als \ Gleichgewicht und Resorption untersucht (Gasentwicklung, Einflüsse auf Blutdruck, Nierenleistung, Nervensystem, Muskelleistung usw.) ohne dabei sichere Unterschiede zu finden, nur die Nieren werden bei der vegetabilischen Kost weniger beansprucht. Der minimale Fettbedarf ist wohl immer gedeckt, sofern Margarine mit verabreicht wird. Ebenso sind Mineralien und verschiedene Vitamine genügend vorhanden, die fettloslichen sind allerdings sehr knapp, was auch auf die Dauer zu Störungen führen muß.

Über die weltanschaulichen Hintergründe des Vegetarismus läßt sich nicht streiten. Das harte Urteil RUBNERS (Z) „In den Vegetarismus verwebte sich zu allen Zeiten ein gut Teil falschen Humanismus einerseits und Naturheilkunde andererseits“ möchte ich ebenso wenig wie von NOORDP. u. SALOMON (Z) unterschreiben. Es läßt sich bis zu einem gewissen Grade verstehen, wenn es manchen Menschen widerstrebt, Organe von Tieren zu essen, die ihrerwegen getötet werden mußten. Die es Bedenken fällt, aber gegenüber tierischen Produkten wie Milch, Butter, Käse, Eier usw. fort. Sicherlich ist aber auch der milde Vegetarismus als allgemeine Volksernährung abzulehnen, und PIBNER hat völlig recht, wenn er im Anschluß an die mehrfach schon erwähnten Berechnungen über den tatsächlichen Verzehr von 400 Millionen Kulturmenschen am Schluß seiner berühmten Akademierede sagt: „Vorläufig und für einige Zeit bleibt es in der täglichen Kost bei der Inzucht der großen Massen. Der einzelne kann irren, die große Masse verfolgt aber instinktiv und triebhaft gewisse, wenn auch kaum geahnte Ziele.“

In der vergangenen Hungerzeit war der vegetarischen Propaganda jeder Wind aus den Segeln genommen. Zwangsweise waren wir damals fast alle zu milden Vegetariern geworden. Das war schon im ersten Weltkriege so (vgl. P. LITZBACH, R. KUCZYNSKI, ZUNTZ, MAI u. a.). Daß wir ihn damals und jetzt überstanden haben, kann nicht für den Vegetarismus ins Feld geführt werden, denn ein allgemeiner Vegetarismus lag gar nicht vor.

Auf die große Bedeutung einer strengen oder milden vegetarischen Kost für die Behandlung vieler Krankheiten soll an dieser Stelle nicht eingegangen werden. Davon wird später bei der Besprechung der Stoffwechselkrankheiten die Rede sein. Die überragende Rolle in der Diät steht bei manchen außerhalb jeder Diskussion.

Eine Sonderform des Vegetarismus ist die Rohkost (vgl. dazu die eingehenden Referate und Literaturangaben von FRIEDBERGER, SCHEUERT, STEFF und die Arbeiten von F. WERN). Unter Rohkost versteht man die Aufzucht ungekochter und auch sonst nicht physikalisch oder chemisch veränderter Nahrungsmittel. Es

ist zweifellos die älteste Ernährungsweise die bei ganz primitiven Völkern zum Teil auch heute noch besonders in tropischen und subtropischen Gebieten heimisch ist. Wenn der Säugling an der Mutterbrust trinkt oder der Eskimo rohes Fleisch isst so sind sie schließlich auch Rohkostler. Im allgemeinen wird aber unter Rohkost heute in erster Linie die Aufnahme ungekochter vegetabilischer Nahrung (Gemüse, Obst usw.) verstanden.

Der wirksamste ärztliche Vorkämpfer dieser Kostform der seit 20 Dezentennien in Wort und Schrift sowie vor allem in seinem Sanatorium bei Zürich immer wieder für diese Lebensweise eintritt war BIRCHER BENNER (Z) der in LEHMANN (Lit. bei BIRCHER BENNER) einen gewissen Vorgänger hatte. Sein Sohn setzt die Tradition des Vaters fort. Den Rohkostlern vor allen den ärztlichen ist aber diese Kostform weit mehr als ein besonderes Regime für die Behandlung einzelner Krankheiten viel mehr eine Lebensweise als Teil ihrer Weltanschauung. Anfang der 20er Jahre setzte eine so gewaltige Propaganda dieser Ernährungsfanatiker ein daß gegen ihre Schreckensherrschaft in London sogar ein Club der Allesesser gegründet wurde.

Ausgangspunkt für BIRCHER BENNER war 1895 ein ärztliches Erlebnis. Bei einem Kranken mit einem ungewöhnlich schweren aller damaligen Therapie trotztenden Magenleiden sah er durch vegetabilische Rohkost eine auffallende Besserung. Andere ähnliche Beobachtungen schlossen sich an. Anknüpfend an OSTWALDS Ausspruch: Wir essen in den Pflanzen Sonnenenergie (Lit. bei BIRCHER BENNER) und auf Grund reichlich unklarer und anfechtbarer Folgerungen und Interpretationen des so oft mißverstandenen 2. Hauptsatzes der Thermodynamik kam er zu der Vorstellung daß in den rohen Vegetabilien ein besonders hochwertiges Nahrungspotential eine besondere nicht in Calorien ausdrückbare Energieform enthalten sei. Diese soll durch den Kochprozeß verlorengehen.

Die strenge Form der Rohkost hat im Hinblick auf eine Allgemeinernährung wie sie von ihren Anhängern erstrebt wird eine große Reihe von Nachteilen. Sie ist an sich sehr calorienarm. Ohne Korrekturen durch Zusatz von Butter, Öl, Margarine usw. läßt sich der Brennwert kaum wesentlich über 1000 Calorien steigern, aber auch mit solchen Zugaben wird man im allgemeinen schwer über 2000 Calorien hinauskommen. Für Arbeiter mit hohem Calorienbedarf scheidet die Rohkost als Ernährungsregime von vornherein aus so daß schon damit allein ihr Schicksal als Volksernährung besiegelt ist.

Der Eiweißgehalt läßt sich ohne Zulagen nur schwer auf das Minimum von 40—50 g bringen, es sei denn daß man sehr große Mengen von den schwer verdaulichen Nüssen oder Mandeln verwendet oder doch eine Anleihe bei Milch und Eiern macht. Nur auf dem letzteren Wege läßt sich das Defizit an exogenen Aminosäuren, die dem pflanzlichen Eiweiß zum großen Teil fehlen, decken. Ein Vorteil ist der geringe Gehalt an Purinen. Reich ist der Gehalt an Kohlenhydraten, jeder Art, der noch durch Zusatz von Zucker oder Honig sich erhöhen läßt.

Fett ist primär in der Rohkost so gut wie gar nicht vorhanden, daher ist es nötig, den rohen Nahrungsmitteln reichlich Butter, Öl und Rahm, besonders beim Anmachen von Salaten zuzusetzen. Besonders beliebt ist die Remouladensauce, die allerdings die Verwendung von Eigelb erfordert.

Die Rohkost enthält wenig Kochsalz, dafür reichlich andere Mineralien, besonders Calcium und Kalium, die Asche mehr basische als saure Bestandteile. Es ist Geschmackssache, ob man die rohen Gemüse salzt oder Gewürze hinzugibt. Bei desuchen die Rohkostler möglichst zu vermeiden. Das Obst mit seinem angenehmen schmeckenden Fruchtsäuren bedarf ja höchstens der Zusätze von Zucker.

Die Rohkost enthält reichlich wasserlösliche Vitamine, besonders C, von den fettlöslichen Vitaminen genügend A bzw. Carotin und E (vor allem in den

Cerealien) während D weitgehend fehlt. Dieser Nachteil läßt sich natürlich durch Butter korrigieren. Hinsichtlich der Frage der Vitaminzerstörung durch den Kochakt sei auf S. 163 verwiesen.

Die Rohkost belastet natürlich den Magendarminkanal sehr erheblich, da sie wegen ihres hohen Wassergehaltes und ihrer intakten Zellwände sehr voluminös ist. Ihr Gewicht abgesehen von Milch und sonstigen Flüssigkeiten beträgt 2000 bis 2500 g. Das Kauen muß sehr sorgfältig vorgenommen werden. Der Aufenthalt im Magen scheint wider Erwarten etwas (etwa  $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$  Std) kürzer zu sein als der der gleichen Kost im gekochten Zustande (HAWK). Es hängt das wohl damit zusammen, daß keine Aufspaltung im Magen erfolgt. Auch die Darmpassage scheint nicht verlängert zu sein. Dagegen ist die Stuhlmenge 2—3fach größer als bei der gekochten Kost. Dem entspricht ein hoher N- und Calorienverlust. Ein Ausnützungselbstversuch mit Rotkraut von FRIEDRICH (unter LESIMANN) den SCHNEIDER (Z 35) an ihr, ergab folgendes vergleichende Resultat:

Tabelle 3a. Vergleich der Ausnützung zwischen rohem und gekochtem Gemüse (Rotkraut) bei gleichen Menschen (nach SCHNEIDER)

Potkrutt	organische Substanz	Eiweiß	Kohlenhydrate	Rohfaser
roh	83,6	84,6	90,5	80,6
gekocht	81,0	80,1	91,2	89,4

Es ergibt sich also eine deutliche, wenn auch nicht große Überlegenheit der gekochten Kost.

Eiweißbilanzversuche von JAMES ALBU CASPARI und ILZHOFER (zit. bei FRIEDBERGER) an reinen Rohkostlern zeigten ein N-Gleichgewicht mit sehr geringer I- und Eiweißmenge. Die gleiche Kost im gekochten Zustande wurde damit nicht verglichen.

Es ist von Rohkostlern behauptet worden, daß der Calorienbedarf bei Arbeit ein geringerer wäre als in der Norm. Ein entsprechender Versuch von ILZHOFER an LOTZ, der das auch für sich angab, zeigte aber, daß sein Calorienbedarf durch aus der Norm entsprach (2000 Cal bei 36000 mkg).

Richtig ist, daß die rohen Vegetabilien Fermente enthalten, vor allem Katalase, und daß diese durch Kochen zerstört werden (Lit. bei SCHNEIDER). Die Ausnutzung der gekochten I- und Pflanzenkost leidet darunter aber nicht, da die Fermente des Verdauungstractus schon allein optimal verdauen. Nur für das rohe Eiereiweiß gilt das nicht, während das gekochte Ei sehr gut verdaut wird. Hier verhält sich also die Rohware erheblich ungünstiger als die Kochware. Die Eiweißfaulnis ist natürlich bei der Rohkost gering.

Die Bekömmlichkeit der Rohkost ist für manche Menschen sehr schlecht. Die abnormen Zersetzungen der noch unaufgeschlossenen Zellwandbestandteile führen vielfach zu Schmerzen, Blähungen und lastigem Meteorismus. Besonders ist das bei Nüssen und einzelnen Salaten der Fall.

Auch hier macht die Gewohnung viel, so daß viele Rohkostler durch keine Mißgefühle gestört werden oder sie wenigstens nicht zugehen wie die Versuchsperson von CASPARI, die zum Skelet abgemagert, im schwersten N-Defizit volle Beschwerden freiheit antrab. Der Sättigungswert ist primär groß, aber schon nach relativ kurzer Zeit pflegt sich meist wieder der Hunger einzustellen.

Die Beschaffung einer guten, vielseitigen Rohkost ist sehr teuer, etwa  $\frac{1}{2}$  mal kostspieliger als die normale gemischte Kost, zumal nur bestes ganz frisches Material benutzt werden darf. Die Zubereitung einer wirklich schmackhaften Rohkost stellt große Anforderungen an die Küche. Nicht nur mus, sondern die Nahrungs-

mittel sehr gründlich gereinigt werden um den leicht vorkommenden Infektionen vorzubeugen sondern auch die Herrichtung und Zusammenstellung der Kost erfordert viel Geschick und Sorgfalt

Es ist klar daß für eine so wichtige Ernährungsfrage wie die ob unsere pflanzlichen Nahrungsmittel roh oder gekocht genossen werden sollen auch Tierversuche herangezogen worden sind

Die anfänglich für die Rohkost sprechenden Versuche von FRIEDBERGER (2) konnten später von ihm selbst nicht mehr bestätigt werden Vielleicht zeigten die ausgedehnten vergleichenden Versuche an wachsenden Ratten von SCHEUNERT (Z S 172) daß in mancher Beziehung die Pohnkost der gekochten Kost unterlegen ist wenn auch die Unterschiede nicht sehr groß waren Interessant ist daß rohe Eier anscheinend wegen des Eiereiweißes die Fortpflanzung schädigen während hartgekochte Eier diesen Effekt nicht haben

Angesichts dieser Sachlage kann von einer Überlegenheit der Rohkost gegen über der gekochten Kost nicht die Rede sein Die Pohnkost kommt aus all den angeführten Gründen als allgemeines Volksernährungsregime nicht in Betracht

Ihre große Bedeutung in der Diätetik von Krankheiten wird dadurch natürlich nicht geschmälert doch soll auf diese Frage hier nicht eingegangen werden (vgl dazu die zusammenfassenden Darstellungen) Soweit die in diesem Buche behandelten Krankheiten für eine Rohkosttherapie in Betracht kommen wird später bei deren Besprechung davon die Rede sein

Anhangsweise sei erwähnt daß nicht nur rohe Pflanzen sondern sogar rohe Erde als Nahrung verwandt wird (Geophagie) und zwar nicht nur im Altertum sondern auch heute noch bei vielen primitiven Völkern (Geschichte und Vorkommen bei MAURIZIO und HINTZE) So versuchte man in Frankreich sogar noch 1843 Erde vielfach mit etwas Mehl und aß sie in Brotform Eingehende Angaben über das Erdenessen in Afrika finden sich in A VON HUMBOLDTS Reiseberichten Das gleiche kommt aber auch bei den Primitiven in anderen Erdteilen vor Ursache dieser absonderlichen Nahrung ist offenbar das Verlangen in der übrigen Kost noch fehlende Substanzen hauptsächlich natürlich Mineralien zu ergänzen oder zu ersetzen und das Hungergefühl zu betäuben Zum Teil scheint sogar die Erde bei solchen Völkern als Leckerbissen betrachtet zu werden vor allem von Schwangeren Daß sie daneben auch diätetisch therapeutisch verwandt wurde ist schon eher begreiflich Es handelt sich um ein Kuriosum das mit der zunehmenden Zivilisation der betreffenden Völker wohl nach und nach verschwinden wird

## Literatur

### I Zusammenfassende Darstellungen

- ALCO A Die vegetarische Diät Leipzig 1902  
 BERG R Nahrungs- und Genußmittel Dresden 1906 — Eiweißbedarf und Mineralstoffwechsel Leipzig 1931 — BIRCHER BENNER M Grundzüge d Ernährungstherapie 4 Aufl Berlin O Salle 1926 — BUNGE G v Der Vegetarianismus 2 Aufl Berlin 1901  
 CASPARI O Physiol Stud ub Vegetarismus Pflügers Arch 100 473 (1909) — CARTTENDEN R H Physiol Economy in Nutrition New York 1904 — CHRISTIANSEN J Arch f Hyg 118 261 (1937)  
 LYMER K u W VOIGT Rohkost studien Z exper Med 69 679 1930  
 FRIEDBERGER M A SCHEUNERT W STEFF Referate über Rohkost mit anschließ Diskussion Verh d Ges f Verd u Stoffw Krikt 8 Tagung in Amsterdam Sept 1923 Verh S 156 Leipzig Thieme 1929  
 GRAPE E Med Klin 1934 Nr 15 — Obst und Gemüse in der Heilkunde Nationalber B für den 12 internationalen Gartenbaukongreß in Berlin 1933 Sekt I. Bd II S 87 Berlin 1939  
 HINDREDE M Arch Klin Med 111 366 (1913) — Skand Arch Physiol 31 209 (1914) — Die neue Ernährungslehre deutsche Übersetzung aus dem Danischen von F LANDMANN

- Aufl. Dresden 1903 — Hirtze K. C. *Graphie u. Geschichte der Ernährung*  
 Leipzig Thieme 1934  
 NOORDEN G. v. u. H. SALOMON. *Handb. d. Ernährungslhre*. Bd. I. Allgem. Diätetik  
 Berlin Springer 1930  
 PETERS K. *Über die Berechtigung einer ausschließlichen Pflanzennahrung*. Inaugur. Diss.  
 Berlin 1900  
 PLINVER M. *Animalismus und Vegetarismus*. Hdb. d. Hyg. I. 139 (1911)

## II. Einarbeiten

- ABERHALDEN F. EDUARD FODOR u. POSE. *Versuche über den Bedarf an Eiweiß unter verschiedenen Bedingungen*. Pflügers Arch. 160/611 (1915)  
 CORNEHIM O. *Die Physiologie der Verdauung u. Ernährung*. Wien 1908  
 ELTZBACHER D. *Die deutsche Volksernährung u. der engl. Hungerung*. plan Braunschweig (1914)  
 HAWK u. Mitarb. *Amer. J. Physiol.* 49ff. — HENRIKSSON A. v. *Ansichten der Natur*  
 Stuttgart 18 — *Feine in der Äquatorialen*. Stuttgart 1930  
 KLEINER Arch. f. Hyg. 96 (1902) (1910)  
 KUCZYNSKI ZENTZ. *Unsere bisherige und zukünftige Ernährung*. Braunschweig 1910  
 MALRIZIO A. *Die Geschichte unserer Pflanzennahrung*. Berlin 1913 — MAY. *Die deutsche Volksernährung*. Leipzig 1917  
 ROSEBERG. *Münch. med. Woch.* 1914 Nr. 37 — FÜRBER M. *Z. Biol.* 4. 261 (1901) —  
 Berl. klin. Woch. 1916 Nr. 15 1914 Nr. 4 — *Sitzber. preuss. Akad. Wiss. Physik. math. Kl.* 1 (1918)  
 SCHIFFER P. *Med. Woch.* 1936 I. 37 u. 1609 — SCHNEIDER O. u. Mitarb. *Dtsch. med. Woch.* 19. Nr. 30 1914 Nr. 17 — STABELIN P. *u. Biol.* 49 199 (1904)

## 4. Grundzüge und allgemeine Aufgaben der Krankenernährung (Allgemeine Diätetik)

Die Krankenkost ist im wesentlichen eine entsprechend den Ursachen und therapeutischen Erfordernissen der jeweiligen Krankheit modifizierte Normalkost.

In dieser Definition sind zugleich ihre Hauptaufgaben enthalten. Der Bedarf an Nährstoffen jeder Art ist auch beim Kranken im allgemeinen der gleiche wie er in den früheren Abschnitten ausmündiggesetzt wurde. Manchmal ist er natürlich abgesehen von der Arbeit erhöht wie im Wachstum, Schwangerschaft, Lactation, bei hochgradiger Unterernährung, und bei Krankheiten mit Stoffwechselstörungen wie Kretinismus und Fieber sehr selten erniedrigt wie bei einzelnen Formen der Fettsucht. Viele Krankheiten zwingen aber den Arzt, den normalen Bedarf für kürzere oder längere Zeit nicht zu decken, sei es im ganzen oder in einzelnen Komponenten der Nährstoffe oder in einzelnen Nahrungsmitteln und andererseits gibt es viele Kranke, bei denen die normale Zufuhr zwar dringend erwünscht ist, aber aus den verschiedensten Gründen nicht aufgenommen werden kann. Das Ziel einer normalen oder zum mindesten ausreichenden Ernährung, die allein den Körper vor Verlusten und Absinken seiner Leistungsfähigkeit bewahrt, muß aber stets im Auge behalten werden, läßt sich jedoch oft nicht erreichen oder darf wie bei der Fettleibigkeit nicht erreicht werden, denn wichtiger als das Ernährungs-gleichgewicht ist die Schonung der funktionellen Organe. So dürfen beispielsweise Magendarmkranke oder Patienten mit schwerer Herz- oder Niereninsuffizienz nicht ausreichend ernährt werden, weil die kranken Organe und damit der Gesamtorganismus zu sehr belastet werden und sich nicht erholen können. Darüber hinaus kann aber bei manchen Kranken die Kost zu einem echten Heilmittel im engeren Sinne werden. Der römische Arzt LOCUTUS konnte mit seinem Ausspruch: *Optimum medicamentum est opportune cibus datus* noch nicht wissen, wie recht er damit hatte. Wir können Krankheiten, bei denen die Ernährung auch und vor allen Dingen eine kausale Indikation zu erfüllen hat. Es sind die sogenannten Mangelkrankheiten wie Avitaminosen und bestimmte Anämien. Hier gilt es partielle

Defizite an bestimmten Substanzen durch gesteigerte Zufuhr dieser Nährstoffe auszugleichen bei einer Kost die auch im übrigen vollwertig sein muß JURGENSEN spricht von Hyperdiät. Bei ihm findet sich auch ein sehr rationell und logisch durchdachtes sehr ins Detail gehendes Verordnungssystem auf das an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden kann.

Diatetische Vorschriften gibt es schon seit Jahrtausenden (lat. bei PETERSEN JURGENSEN MESSER STEINIEG SUDHOFF und HINTZE). In den Heiligen Schriften der alten Chinesen Ägypter Israeliten Juden und Perser finden sich schon formulierte Regeln nicht nur für den Genuß von Speisen und Getränken für Gesunde sondern auch für Kranke der verschiedensten Art auf Grund uralter Empirie. Der Begründer der Diätetik als System ist HIPPOKRATES in seinem berühmten Werke „*περί διαίτης*“. Die Grundgedanken dieser Lehre werden für alle Zeiten ihre Bedeutung behalten. Bei ihm findet sich auch schon das für uns heute so wichtige Prinzip des Individualisierens insbesondere der Nahrungszufuhr bei Kranken die eingehende Berücksichtigung von Allgemeinzustand und Stadium der Krankheit Faktoren von denen seit HIPPOKRATES immer wieder die Rede ist die aber erst in den letzten Jahrzehnten ihre volle Berücksichtigung gefunden haben. Jeder Mensch ist in seinem Dasein und seinem Sosein ein einmaliges Einzelwesen. Gilt das schon vom Gesunden so erst recht für den Kranken. Er verträgt keinen Schematismus am wenigsten in der Ernährung. Die Krankheit gibt nur den Rahmen ab in dem der einzelne Kranke nach seiner besonderen somatisch psychischen Konstitution auch in seinen Krankheitserscheinungen ganz individuell behandelt werden muß.

Der Arzt ist bei der diätetischen Behandlung vor eine ebenso dankbare wie schwierige Aufgabe gestellt. Leider muß man sagen daß die praktische Diätetik auch heute vielfach noch sehr im argen liegt. Viele Ärzte schreiben lieber Rezepte als daß sie eingehende diätetische Verordnungen geben. Das quantitative Denken das schon HIPPOKRATES aus naheliegenden Gründen vermeiden ließ und das tatsächlich erst seit den Fortschritten der Chemie und Physiologie der letzten 6—8 Jahrzehnten möglich ist geht noch vielen Ärzten ab. Es genügt meist nicht allgemeine Angaben über die Art der erlaubten oder gebotenen Nahrungsmittel zu machen sondern es müssen auch die Mengen die Art der Zubereitung (fest brei flüssig roh oder gekocht usw.) Zusätze an Salz und Gewürzen Flüssigkeitsmengen die Verteilung auf die einzelnen Mahlzeiten dem Kranken genau vorgeschrieben werden. Das gilt vor allem für die in diesem Buche abzuhandelnden Leiden. Die verbotenen Speisen sind ebenso genau zu präzisieren wie die erlaubten. Allgemeine Anordnungen wie leicht verdaulich verträglich usw. sind besonders unzureichend weil damit ungefähr alles dem Ermessen und vielfach auch den manchmal schädlichen Liebhabeereien der Kranken und ihrer Umgebung überlassen wird.

Auf der anderen Seite dürfen auch die Angaben nicht spitzfindig und pedantisch sein sondern es muß dem individuellen Geschmack den Liebhabeereien Neigungen Lebensgewohnheiten und psychischen Einstellungen soweit wie irgend möglich Rechnung getragen werden. Vor allem gilt das natürlich für Idiokrasien und Allergien. Gewöhnlich ist es auch überflüssig zwischen rotem und weißem Fleisch zwischen Taube und Hühnchen Meerfischen See- und Flußfischen usw. angänglich zu unterscheiden dagegen ist die Angabe ob fettarm oder fettreich oft von Bedeutung.

Vor allem aber ist jedesmal zu erwägen ob die Anordnungen unter den vorliegenden Verhältnissen überhaupt durchführbar sind. Unter einigermaßen günstigen Umständen läßt sich auch zu Hause eine erfolgreiche diätetische Behandlung durchführen.

Andernfalls muß die Überweisung in ein Krankenhaus erfolgen am zweckmäßigsten in eines mit einer Diatküche

Es ist ein großes Verdienst von L. BRAUER 1908 in Marburg später im Eppendorfer Krankenhaus in Hamburg zuerst in Deutschland eine Diät- und Diätkuche eingerichtet zu haben. Ihr folgten bald weitere in Berlin, Würzburg, Dresden, Hersfeld, München usw. Wenn auch die Anzahl der Lehrküchen auf wenige Orte beschränkt bleiben muß, so sollte doch heute jedes größere Krankenhaus und Sanatorium eine Diatküche besitzen und hat es meist auch.

Hinsichtlich Einrichtung, Organisation und Technik sei auf die Darstellungen von BRAUER VON SOOS und HESSLER verwiesen.

Die Hauptaufgabe der Diatküche ist die Durchführung einer möglichst individuellen Ernährung des einzelnen Kranken, wie sie oben geschildert ist. Die Nahrung soll wie A. VON SOOS mit Recht betont, außer Stoff- und Brennwert einen hohen Genußwert besitzen, den die Diatküche vermitteln muß. Vor allem ist die Diatküche nötig für Stoffwechselkranke, bei denen fortlaufend die ganze Kost kalorisch und chemisch richtig zusammengestellt und berechnet wird. Ferner befreit sie Unterernährte, die aufgefüttert werden müssen, Nieren- und Kreislaufkranke, die einer salzarmen oder salzfreien Kost bedürfen, Magendarmkranke, Leberkranke und solche Patienten aller Art, bei denen eine zweckmäßige Ernährung zu Hause auf Schwierigkeiten stößt. Nicht nur auf die schmackhafte Zubereitung und Mischung der richtigen Nahrungsmittel kommt es an, sondern auch auf ein geschmackvolles und appetitanregendes Aussehen. Anrichten und Servieren. Besonders bei appetitlosen Kranken spielen die Augen eine große Rolle.

A. VON SOOS pointiert die Reihenfolge bei der Gerichtszusammenstellung in folgender Weise: Die Suppe stillt den Heißhunger und regt den Appetit an, durch das Hauptgericht wird man gesättigt, die süße Nachspeise oder Obst dienen dem Bedürfnis nach Genußwerten, das unangenehme Gefühl einer Übersättigung nimmt Kase, Kaffee und Tabak. Für den Kranken gilt das natürlich nur ein geschränkt.

Bezüglich aller Einzelfragen und der Diätbehandlung bei den einzelnen Krankheiten sei auf deren Darstellung verwiesen. Die Durchführung bei den Fehlernährungs- und Stoffwechselkrankheiten wird bei der Besprechung ihrer Therapie erörtert werden.

### Literatur

- ALBU Grundzüge der Ernährungstherapie Berlin 1908  
 BRAUER L. Münch. Med. Wochschr. 1904/10 — BRUGSCH Th. Diätetik innerer Krankheiten Berlin und Wien Urban u. Schwarzenberg 1910  
 CRAWFORD C. Moderne Probleme der Krankenernährung Med. Klin. 1934/15 — GROSBERG J. Diät. Behandlung innerer Krankheiten Jena Fischer 1914  
 HESSLER M. In SCHLAYER-PRÜFFERS Lehrbuch — HINTZE K. Geographie u. Geschichte der Ernährung Leipzig Thieme 1934 — HEUPPE W. Diätetik 3. Aufl. Dresden u. Leipzig, Steinkopff 1947 — HIPPOKRATES Oeuvres complètes d'Hippocrate éd. par LITTRE tom VIII JORGENSEN Chr. Allgemeine diät. Praxis Kopenhagen Gyldenbalske Boghandel u. Berlin Springer 1917  
 LABBE M. Régimes alimentaires Paris Masson 1910 — LESTER, MC. Nutrition and diet 2. ed. Philadelphia London Saunders Comp. 1931 (spätere Auflagen) — LEYDEN E. v. Handb. d. Ernährungstherapie 2. Aufl. 6 Bde. Leipzig Thieme 1903—4 mit Beiträgen von 19 Mitarbeitern  
 MEYER STEINER Th. u. K. SUDHOFF Geschichte der Medizin 2. Aufl. Jena Fischer 1919  
 NOORDEN C. v. u. H. SALOMON Handb. der Ernährungslehre Bd. I Berlin Springer 1930  
 PARISEL Diät und Küche im diät. Sanatorium 1910 — PETERSEV J. In E. v. LEYDEN Handb. der Ernährungstherapie 2. Aufl. Bd. I S. 1 Leipzig Thieme 1903  
 SCHLAYER, C. P. u. J. PRÜFFER Lehrbuch der Krankenernährung 2. Aufl. Berlin und Wien Urban u. Schwarzenberg 1937 3 u. 4. Aufl. ebenda 1931/6 u. im Druck — SOOS A. v. In SCHLAYER-PRÜFFERS Lehrbuch



## B Wesen und Behandlung der Mangel- ernährungszustände und Mangelkrankheiten

Aus den außerordentlich vielseitigen Aufgaben der Ernährung und der Komplexiertheit der Stoffwechselvorgänge wie sie in den einleitenden Kapiteln in den Grundzügen geschildert wurden geht ohne weiteres hervor daß hier eine Fülle von Mangelstörungen Schädigungen und Krankheiten theoretisch möglich ist. In praxi faßbar ist nur ein kleiner Teil und auch dieser nur in sehr verschiedener Häufigkeit. Wir trennen das gewaltige Gebiet in zwei große Gruppen die *exogen* bedingten Störungen und Krankheiten bedingt durch eine ungenügende oder falsche Ernährung und die *endogen* primär entstehenden Stoffwechselkrankheiten im eigentlichen Sinne.

Stoffwechselstörungen sekundärer Art sei es allgemein oder lokal treten als Folgen der verschiedensten Krankheiten auf. Ich erinnere nur an die Arbeiten von EPPINGER und seiner Schule über die schweren Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel bei der Herzinsuffizienz an die Störungen des Eiweißstoffwechsels im Gefolge schwerer Leberleiden oder an die Stoffwechselschädigungen durch schwere Vergiftungen. Solche Auswirkungen sind ohne weiteres verständlich wenn man bedenkt daß der Stoffwechsel die fundamentalste Eigentümlichkeit nicht nur alles gesunden sondern auch alles kranken Lebens ist. Sie können aber in den Rahmen dieses Buches nicht einbezogen werden da es sonst zu einem Lehrbuche fast der ganzen inneren Medizin erweitert werden müßte.

Die nächsten Kapitel beschäftigen sich mit den pathologischen Auswirkungen einer unzureichenden Ernährung.

Da wir fast 50 verschiedene Nährstoffe dem Körper zuführen müssen so wäre eine außerordentlich große Anzahl von Mangelkrankheiten denkbar. Tatsächlich ist sie aber beschränkt nur auf die Hauptnährstoffe Eiweiß Kohlenhydrate Fette und Vitamine. Spontane Krankheiten durch isolierten Mangel an Mineralstoffen und Spurenelementen gibt es nur sehr wenige wie die Eisenmangelanämien den Kropf die Azotämie durch Kochsalzmangel und anderes mehr. Auch sie können hier nur erwähnt aber nicht näher besprochen werden.

Die *Unterernährung* kann eine quantitative und eine qualitative sein. Im ersteren Falle ist die Nahrung calorisch unterwertig wobei die Menge des einzelnen Nährstoffes für sich durchaus über dem Minimalbedarf liegen kann. Im 2. Falle ist zwar der Calorienbedarf gedeckt aber es besteht ein Defizit an einem oder mehreren lebensnotwendigen Nährstoffen wie Eiweiß Fett Vitaminen oder Salzen. Oft kommen wie in den vergangenen Hungerzeiten und bei Krankheiten der verschiedensten Art beide Formen gemischt vor.

Es sind von schweren Einzelschicksalen und Krankheiten abgesehen fast immer abnorme Zeiten in denen Mangelkrankheiten in einem beträchtlichen Umfange auftreten. Normalerweise hat die zur Verfügung stehende Nahrung calorisch chemisch vitaminal die zur Aufrechterhaltung eines gesunden Lebens und maximaler Leistungsfähigkeit eine optimal günstige Zusammensetzung. Maßgebend für die Ernährung ist natürlich nicht die Nahrungszufuhr als solche sondern die vom Darm resorbierte Menge. Eine Nahrung kann an und für sich ausreichend sein wird aber durch Erbrechen und profuse Durchfälle zur Mangelernährung.

### I Der Hunger

Die klarste eindeutigste und maximalste Form der Mangelernährung ist der absolute Hunger d. h. das vollkommene Fehlen jeder Nahrungsaufnahme wobei die Flüssigkeitsaufnahme nicht gedrosselt ist. Totaler Nahrungs- und Flüssigkeits-

## Der Stoffwechsel im Hunger

mangel ist nur sehr kurze Zeit ertragbar so daß er weder theoretisch noch praktisch von Bedeutung ist und mit aus diesem Grunde auch nie eingehender untersucht wurde. Der absolute Hunger hat nicht nur als *vita minima* ein erhebliches theoretisches Interesse sondern ist als Grundlage der sogenannten Fastenkuren auch praktisch bedeutungsvoll.

Freiwillige Hungertage aus religiösen Gründen sind anscheinend so alt wie die Menschheit. Fastenkuren als Heilmittel gehen bis auf HIPPOKRATES zurück.

Absolute Nahrungsenthaltung kommt heute fast nur bei Fanatikern und Demonstranten einzeln wie bei GANDHI oder MOSKOWITZ, dem Bürgermeister von Cork (Irland) oder in corpore als Hungerstreiks vor. Eine Sondergruppe stellen die sogenannten Hungerkünstler dar, von denen einige wie BREITHAUP, CETTI, SUCCI und LEVANSKY durch die an ihnen zum Teil mehrfach durchgeführten Untersuchungen eine gewisse Berühmtheit erlangt haben. Zum Teil sind es Psychopathen oder Hysteriker, denen das normale Hungergefühl fehlt, wie ich es selbst mehrfach feststellen konnte. Dazu kommen Studenten und Gelehrte, die sich für solche Versuche zur Verfügung stellten oder wie E. G. SCHENCK (Z) sie an sich selber durchführten.

bezüglich findet man auch bei gewissen Nerven- und Geisteskrankheiten eine absolute Verweigerung der Nahrungsaufnahme. Es handelt sich dabei meist um Psychosen, besonders Stuporen der verschiedensten Genese, vor allem katatonische wie es bei eigenen Untersuchungen der Fall war, oder schwerste Formen der Hysterie und Psychopathie. Über neue Hungerweltrekorde berichtete kürzlich die Tagespresse (Frankfurter Allgemeine Zeitung vom 17. 11. 1933). Danach soll der Hungerkünstler ИЕРОДІ in Wiesbaden einmal 80 Tage und einmal 76 Tage gehungert haben. Frau CORVELLA FOPSTER in Johannesburg sogar 81 Tage. In Unjah im westlichen Indien nahm eine 25jährige Frau aus religiösem Schwere an geblich 99 Tage keine Nahrung zu sich, starb aber dann.

## 1 Der Stoffwechsel im Hunger

Die Zahl der Untersuchungen auf diesem Gebiete ist bis in die letzte Zeit hinein außerordentlich groß (Lit. bis 1910 vor allem bei BENEDICT (Z) bis 1923 bei MORITZ bis 1929 (Z) bei GRAFE (Z) bis 1933 zum Teil bei E. G. SCHENCK (Z)). Sie sind auf alle irgendwie wichtigen Substanzen mit Ausnahme der Vitamine ausgedehnt worden, sowohl bei Tieren wie bei Menschen.

Im Hinblick vor allem auf praktische ärztliche Bedürfnisse interessieren nur folgende Faktoren: Gewicht, Calorienproduktion, Eiweißumsatz, Fettstoffwechsel, Wasserhaushalt und Blutzusammensetzung, ferner die körperlichen und seelischen Auswirkungen, auch hinsichtlich der Leistungsfähigkeit. Von einem effektiven Hungerzustand kann erst gesprochen werden, wenn er mindestens 1 Woche dauert, da die ersten Tage noch zu sehr unter dem Einflusse oder der Nachwirkung der vorausgegangenen Nahrung stehen.

In dem großen Material von F. C. BENEDICT (Z) betrug am 1. Hungertage das Gewicht 100 kg, am 2. 100 kg, am 3. etwa 800 g.

Im allgemeinen ist die Gewichtsabnahme an den ersten Fasttagen am größten. Es hängt das mit der Entleerung der von den letzten Mahlzeiten kommenden Faeces sowie dem rapiden Einschmelzen der Glykogenvorräte bei dem großen Wassermengen (meist das Vierfache) des  $\text{Cl}_2\text{O}$  frei und gleichzeitig ausgeschwemmt werden. Zusammen kommen noch sonstige disponible Wassermengen dazu. Dann kommt ein Abschnitt, in dem der tägliche Gewichtsverlust andauernd konstant bleibt, je nach Größe und Tätigkeit der Hungernden etwa 0,3—0,5 kg pro Tag. Je länger der Hungerzustand dauert, um so kleiner können dann die

Gewichtsverluste werden zumal wenn Wasser getrunken wird Die Gewebe des Organismus neigt vorübergehend mehr oder weniger maskiert werden so, bis zu Versuche berechnet daß der Körpergewichtsverlust nach 14 Hungertagen 12,6% nach 20 15,6% nach 30 20,6% nach 40 25,3% (Succi in London) beträgt Im Einzelfalle sind oft große Verschiedenheiten da Die langste beglaubigte absolute Hungerzeit wurde bei Mc SWINEY dem Bürgermeister von Cork festgestellt der 1920 nach 751 1/2 dem freiwilligen Fasten im Londoner Gefängnis starb Über Fastenkuren von 79—90 Tagen berichtet aus der Lit S MOLLER doch läßt sich nicht nachprüfen was unter Fasten verstanden wird Die Stigmatisierte von Konnerreuth soll angeblich in 11/ Jahren ohne eine irgendwie in Betracht kommende Ernährung nur 20 Pfund abgenommen haben aber auch hier fehlt jede kritische Kontrolle Im ganzen wird angenommen daß der Mensch stirbt wenn er etwa 50% seiner organischen Körperstoffe verloren hat Merkwürdigerweise vermag der Hund noch länger zu hungern (104—117 Tage in den Beobachtungen von HOWE) und dabei bis 60% an Gewicht zu verlieren

Der Gewichtsverlust der einzelnen Organe im Hunger gestaltet sich dabei wie aus folgender Tabelle 36 von WENDT hervorgeht außerordentlich verschieden

Tabelle 36 Gewichtsverlust der Organe im Hunger  
(nach WENDT)

100 g Organe verloren	
Fettgewebe	91,0
Milz	68,8
Leber	68,4
Pankreas	50,1
Muskeln	50,0
Nieren	41,8
Magen und Darm	40,4
Blut	37,0
Herz	37,2
Haut	31,6
Lungen	28,8
Skelet	18,5
Gehirn und Rückenmark	5,1

auch anfangs für die Tiere angenommen Je mehr Untersuchungen aber angestellt wurden vor allem beim Menschen desto mehr zeigte sich daß in der Regel die Verbrennungen in viel stärkerem Grade absinken als das Gewicht An den ersten Hungertagen vor allem am 3. besteht eher eine Steigerung Die Tab 35 (S 187/3) mit den Durchschnittswerten am Menschen zeigt das deutlich

Die Tabelle zeigt daß im Einzelfalle Abweichungen vom Durchschnitt vorkommen können sogar vorübergehende Steigerungen die meist wohl durch vermehrte Motilität bedingt sind Dieser Tabelle sind die enorm niedrigen Zahlen aus der 26tägigen Versuchsreihe von E G SCHWENCK angefügt obwohl es sich streng genommen nicht um einen reinen Hungerversuch gehandelt hat da im Obstsaft täglich 54 g Trockensubstanz = etwa 220 Cal aufgenommen wurden Diese kleine Menge hat schon genügt um in vieler Beziehung besonders im Keton- und Mineralstoffwechsel erhebliche Abweichungen gegenüber den anderen Hungerversuchen hervorzurufen Die Zahlen für die Calorienproduktion sind außerordentlich niedrig und schwankend Werte von 13,3—15,0 Cal pro Kilogramm stehen neben 20,4 und 18,1 Cal ohne daß dafür eine plausible Erklärung gegeben wird Da die beiden Anfangs- und Endwerte der 26tägigen Fastenperiode mit 10,15 Cal und 18,55 Ca

Im stärksten verliert das Fett (94%) fast garnicht das Zentralnervensystem (51%) der Mittelverlust beträgt 42,6% Ähnlich waren die Werte im berühmten Katerversuch von C S VOLT (Tabelle bei LANG RANKE (2) S 81) Weiteres Zahlenmaterial aus neuerer Zeit bei GIESE (1944) KEYS (1942) und UCHLAGE (1940)

Mit der Reduktion der Nahrung und dem Absinken des Körpergewichts sinkt naturgemäß der Gesamtstoffwechsel d. h. die tägliche Wärmeproduktion ab (vgl Tab 37) Man könnte zunächst denken daß nur ein Paralleismus besteht PURVES hatte das

auch kaum voneinander unterscheiden läßt sich die erste Versuchsreihe nur entnehmen daß hier kein ausgesprochenes relatives Abnehmen vorliegt

Von anderen nicht in die Tabelle aufgenommenen Versuchsreihen seien noch die an der Hungerkünstlerin M. von TH. BRÜSCH [1910 (Z)] die finnisch betriebenen von TIGERSTEDT (Z) die japanisch erschienenen von TAKAHIRA (1925) sowie die amerikanische Arbeit von KLETTMANN (1926) erwähnt. Sämtliche 7 Versuche zeigten Abnahmen der Calorienproduktion pro Kilogramm zwischen 13 bis 40%. Am stärksten war sie bei TH. ER. TEDT mit 36.7 auf 22.8 cal. In der Versuchsreihe von BRÜSCH trat während der Menstruation vom 10—13 Hungertage ein vorübergehender Anstieg von 26.6 auf 33.9 Cal ein der erst nach einigen Tagen wieder abklang.

Das meist vorhandene progressive Absinken der Verbrennungen bezogen auf das Körpergewicht und auf 1 m<sup>2</sup> Körperoberfläche für die das gleiche gilt verlangt eine Erklärung. Man hat von physiologischer Seite [vgl. vor allem ZUNTZ und seine Schüler zuletzt MORGULIS (Z)] versucht das PFLÜGERSche Dogma von der Konstanz der Zersetzung und von der Unabhängigkeit von dem zur Verfügung stehenden Nahrmaterial zu retten indem man annahm daß pro 1 g lebendiges Eiweiß auch im Hunger stets die gleiche Menge Sauerstoff aufgenommen wurde. Einfache Analysen und Berechnungen zeigen aber daß diese Erklärung falsch ist [An einandersetzung bei E. GRAFF (Z 2)]. Wäre sie richtig so müßte man annehmen daß pro 1 kg Körpergewicht die Menge Proteolysmaßeiweiß viel rascher abnahme als die Menge des Fettes. Dagegen sprechen aber entscheidend die Analysen und Berechnungen bei Tieren und Menschen von PULVER und VOLT die zeigten daß N Gehalt und Körpergewicht im Hunger in ungefähr gleichem Maße absinken. Nach meinen eigenen Berechnungen entfallen bei LEVANTIN am 1 Hungertag der aber noch unter dem Einfluß der vorausgegangenen Ernährung steht 107 am 31 93 Cal pro 100 g Körperstickstoff. Unter diesen Umständen kommt man meines Frachtens um die Annahme nicht herum daß hier entsprechend der Selbststeuerung des Organismus eine Art *Adaptation* vorliegt indem der immer mehr schwindende Bestand des Körpers an Nahrmaterial schließlich auch die Gewebe zu immer sparsamerer und reduzierterer Tätigkeit zwingt. PFLÜGER (Z) selbst sprach in anderem Zusammenhang von einer Anpassung des Stoffwechsels an die Not. Wo er in seiner berühmten teleologischen Mechanik in der lebendigen Natur naherauseinandergesetzt hat. Wie die Anpassungszustände kommt ist natürlich schwer zu sagen. Sie könnte primär von den Zellen entsprechend der Abnahme des umgebenden Nahrmaterials ausgehen. Sie könnte aber auch sekundär vom Zentralnervensystem oder Inkretsystem wie BRÜSCH (Z) meint ausgelöst werden. Vielleicht kombiniert sich beides miteinander.

Besondere nicht weiter analysierbare Konstitutionen hinsichtlich dieser 3 Faktoren dürften wohl für die individuell verschiedene Periktion auf den gleichen absoluten Mangel maßgebend sein.

Die nicht zu Frage betrifft das Körpermaterial mit dem der Hungernde seinen Umsatz bestreitet. Dafür gibt die Ausscheidung im Harn einerseits und der Urin andererseits eine genügende Auskunft. Die für die Größe des Eiweißumsatzes entscheidenden Faktoren sind Körpergewicht, Geschlecht, Ernährung zu Land vor allem Eiweiß und Glykogengehalt des Organismus sowie für die ersten Tage die Menge der vorausgegangenen Eiweißzufuhr. Besonders die ersten 3—4 Tage stehen noch stark unter dem Einfluß der Zusammensetzung der Nahrung vor Beginn des Hungers vor allem hinsichtlich Kohlenhydraten und Eiweiß. War die Eiweißmenge nicht allzu groß so tritt das Maximum der Ausscheidung meist am 3—4 Hungertage auf. Dies zeitlich mit der zunehmenden Erschöpfung der Glykogenvorräte zusammentrifft so haben zuerst PRAUSSNITZ und später vor

Tabelle 37 Durchschnittliche Calorienproduktion pro Kilogramm an den einzelnen Hungertagen

Hungertag	Calorien pro 1 kg Gewicht	Hungertag	Calorien pro 1 kg Gewicht	Bemerkungen
1	30 8	9/10	20 7	Nur 2 Beobachtungen von BENEDICT (an Levanzin) und LASSER STEVENIN
2	31 5	10/16	23 6	
3	30 0	18/19	23 2	
4	29 0	22/23	20 0	
5	28 2	23	22 3	nur 1 Beobachtung von LASSER STEVENIN
6	27 2	30/31	19 6	
7/8	25 2	42	17 0	

Der Verlauf im einzelnen bei 23 Hungerpersonen ist aus Tabelle 38 ersichtlich

Tabelle 38 Das Verhalten der Wärmeproduktion bei den einzelnen m nachlichen

Personen	Alter	Geschlecht	Anfangsgewicht kg	Tag			
				1	2	3	4
	Jahre			Cal	Cal	Cal	Cal
1 Cetti	26	männl	70	29 0		29 0	
2 Brothaupt	21		60 7	28 7		28 7	
3 Land med J A	21		67 8	33 2	3 0	31 2	31 2
4 B F D	21		67 3	31 0	31 9	30 1	—
5 A L L	—		72 9	30 1	31 3	—	—
6 A L L	—		73 8	26 6	29 8	28 3	27 5
7 S A B	23		38 2	34 2	30 4	31 0	29 7
8 S A B	23		59 1	31 9	31 1	30 8	30 7
9 S A B	23		59 1	29 7	29 9	30 8	30 8
10 S A B	23		61 6	30 6	31 2	31 2	31 3
11 H E S	19		57 1	34 0	36 9	—	—
12 C P A	19 3/4		69 3	28 0	31 0	—	—
13 A H M	24		62 0	29 1	29 0	—	—
14 H C K	21		71 0	31 2	30 3	—	—
15 H R D	17		55 6	34 6	34 9	—	—
16 M P	18 1/2	weibl	67 6	31 6	31 1	—	—
17 D W	20		79 0	27 5	23 3	—	—
18 M K	21		58 0	—	—	—	—
19 Levanzin	40	männl	59 6	27 1	26 6	26 4	26 0
20 M K	27	weibl	55 5	24 3	28 1	28 8	30 6
21 Fr H	—	—	61 8	—	24 9	—	26 4
22	42	männl	62	28 8	32 6	—	—
Durchschnittszahlen				30 2	31 0	30 0	29 0
23 F G Sch	31	—	87 7	—	—	19 0	19 3

allem LANDERGREEN wohl mit Recht hier einen ursächlichen Zusammenhang angenommen. Die absoluten Werte für die Stickstoffausscheidung im Harn bewegen sich in den ersten Tagen bei Männern meist zwischen 10—12 g bei Frauen zwischen 7—8 g täglich, dann sinken die Zahlen gewöhnlich ab. Doch gibt es da Ausnahmen wie bei LAVANZIN, der noch bis zum 14. Hungertage 10g/Tag entleerte. Vom 8. bis 10. Tage ab tritt eine gewisse Konstanz mit nur langsam absinkenden Ausscheidungswerten ein, wobei es je nach Diurese zu Schwankungen kommen kann.

LEVANZIN und STOUT schieden nach dem 30 Hungertage bei im ganzen außerordentlich gleichmäßig ger Kurve 7—8 g N aus während es bei TIERSTEDTS Versuchsperson schon am 20 Hungertage nur noch 5.43 g waren

Bezieht man die N Ausscheidung auf 1 kg Körpergewicht so sinken die Zahlen mit zunehmender Dauer des Hungers et ab so bei LEVANZIN von 0.07 g am 4 Hungertage auf 0.161 g N am 30. Sehr konstant und auffallend niedrig waren die Ausscheidungswerte bei dem 184 m großen und zu Beginn der Hungerperiode 79.6 kg schweren SCHRECK Vom 8 Hungertage ab schwankten sie mit 2 Ausnahmen zwischen 4.4 und 6.0 g N Es dürfte das wohl mit der geringen Kohlenhydratzufuhr zusammenhängen

Der Anteil des Excretes am Gesamtstoffwechsel beträgt in den ersten 2 Hungerwochen entsprechend der Normalernährung 15—20%, dann sinkt die Prozentzahl langsam auf 14—10 ab

Hungerkurve bei (Calorien pro 1 kg an den ersten Hungertagen)

Tage										A. O. (M. Hodk.)
C	C	Ca	Ca	Cal	Cal	Cal	C	Ca	Cl	
8.4		31.7	23							LEMANZIN ZUNTZ u. Vitarb (Zuntz-G. Apparat) TIERSTEDT JOHANNSSON u. Vitarb (TIERSTEDT Apparat)
0.8										
31										
3.0		9.0								BEVED CT (Resp. rat. on. cal. ren. meter)
0.0										
		0		4.7	6.6					GRUBER (Jaquet Apparat) BEVED CT (Resp. rat. on. apparat) M. KURDE (BEVED CT tragbarer Resp. rat. on. apparat)
4	4	0	3.5	1.1	0.9	0	0.9	3.9		
0.0	30.9	0.1	6.6	3						
	6.5		3							1. C. SCHRECK
3.0	30.3	0	0.4	0.0	18.4	1.9	1	1.0	1.0	
0.3	7.7	0	0	3.6	3.0	0.5	0.3	19.6	17.0	
0.3	4.4	14.0	1.4	19.4	1.9	19.4	19.1			

Über 40 Tage sind wissenschaftlich genau kontrollierte Hungerversuche bei Menschen bisher nicht ausgedehnt worden so daß der Versuch bei Tieren erzwungen werden mußte. Diese zeigen, daß im weiteren Verlaufe des Hungers die N Ausscheidungen von ihrem Maximum allmählich meist prozentual bis zum Hungertode anfallen (vgl. FRERICH'S C. VOIT und M. PRINZ). Es kommt dann zum fatalen Fieberfall (MAY). Der Anteil der einzelnen N haltigen Substanzen (Harnstoff, Ammoniak, Harnsäure, Aminosäuren, Gesamtkreatinin) ist nur von untergeordnetem Interesse, nil kann hierher beigetragen werden.

## Der Hunger

Die Werte für Harnsäure und Ammoniak sind neben vielen anderen Faktoren aus der außerordentlich instruktiven zusammenfassenden Stoffwechseltabelle von BÉDICT bei LEVATZIN ersichtlich. Die respiratorischen Quotienten nach Abzug der auf die Eiweißverbrennung entfallenden Werte für CO und O<sub>2</sub> geben rasch aufgebraucht sind wird die Nichtweißverbrennung vom 10 Hungerstage ab ausschließlich von Fetten bestritten. Es mußten mithin respiratorische Quotienten von 0.72–0.73 mit Liwiß oder 0.71 nach Korrektur für Eiweiß-Fall (vgl. z. B. die Tabelle von BÉDICT und eigene Versuche) manchmal hergenommen werden. In den methodisch besten Versuchen ist das auch fast ausnahmslos der Fall, insofern die gleichfalls RQ erniedrigende Methode bedingt. Für eine Zuckerbildung aus Eiweiß immer durch mangelhafte Methodik bedingt. Für eine Zuckerbildung aus Eiweiß die gleichfalls RQ erniedrigende Methode bedingt. Für eine Zuckerbildung aus Eiweiß gelehnt werden kann, daß sie in ganz geringem respiratorisch nicht faßbaren Teil lange vorommt. Auch die identischen Resultate von direkter und indirekter Calorimetrie (BÉDICT (Z) und LUSK (Z)) lassen hierfür keinen Raum.

Die Ketontörperausscheidung war sehr verschieden hoch. Stets aber betrug sie mehrere g. Abgesehen von den ersten Hungertagen schwankte sie allein für die β-Oxybuttersäure bei LEVATZIN zwischen 14 und 7 g. Am höchsten war sie mit 16 g maximal 0.48 g die fast sprunghaft mit an und absteigendem Gipfel zwischen 7 und 12 Hungertag entleert wurden. Es ist das offenbar die Folge der Werte bei ihm nicht über 0.05–0.1 g Harnsäure. Es ist das offenbar die Folge der starken tagelichen Kohlenhydrataufnahmen von 50 g, die sich hier überraschend Fastenkuren solche Mengen zu verabreichen. Ihre Durchführung wird den Kranken dadurch wesentlich erleichtert.

Auch die Mineralverluste auf die hier nicht näher eingegangen werden kann, werden dadurch bemerkenswerterweise herabgesetzt.

Die chemische Zusammensetzung des Blutes spiegelt so weit bekannt, die *vitae minima* in seinen einzelnen Komponenten wieder. So ist man sich nur bei SCHNEK über von den 24 wichtigsten Substanzen bei Menschen findet sich nur bei SCHNEK aber gerade diese mühevollen Untersuchungen sind nicht beweisend, weil täglich 60 g Kohlenhydrate aufgenommen wurden. Hier machte MORAVITZ bei Hunden eine sehr wichtige Feststellung, er beobachtete nämlich einen erheblichen Anstieg des Rest N und zwar vor allem der sogenannte unbekannte Fraktion des Rest N d. h. des Rest N, der nicht aus Harnstoff, Harnsäure, Aminosäuren, Ammoniak, Kreatin und Kreatinin besteht. Auch die Harnsäure stieg erheblich an und zwar schon im Anfang des Hungers. Da bei Fortdauer des Hungers eine gegenüber der normalen Zunahme des Bicarbonats auffällige Abnahme der Chloride mit hohem Grund haben. Da bei Fortdauer des Hungers eine gegenüber der normalen Zunahme des Bicarbonats auffällige Abnahme der Chloride mit Konstanz der Konzentration der meisten anderen anorganischen Bestandteile mit Ausnahme des Magnesiums (WELLMACHOFF) gleichzeitiger Zunahme der Chlorsäure herab, der an Darmobstruktion erinnert. MORAVITZ ist daher geneigt bei langem Hunger, wie beim Ileus eine Vergiftung anzunehmen, eine Toxikose infolge einer Proteose, die ins Blut eindringt und durch die Zunahme der Gewebsspermeabilität im Hunger begünstigt wird. Auch klinische Erscheinungen wie stumpfer Ausdruck der Augen, Neigung zu komatösen Zuständen einerseits und Erregungszuständen andererseits scheinen ihm für eine Vergiftung zu sprechen. Er kommt

### Fastenkuren

daher zu dem Schlusse daß der Hunger statt eine Reinigung des Blutes und des Organismus zu verursachen im Gegenteil eine Autointoxikation durch Stoffwechselabbauprodukte hervorrufen kann. Diese Feststellung ist natürlich außerordentlich wichtig da sie einer weitverbreiteten irrigen Ansicht den Boden entzieht und eine Warnung vor langer angedehnten Fastenkuren bedeutet. Ob diese von ALPERT und WITTSCH auch bei anderen Tieren (Tauben) bestätigten Befunde von MORITZ auch für den Menschen gelten ist allerdings noch nicht bewiesen. Der lange Versuch von SCHWICK schiedet hier leider aus den angegebenen Gründen zur Beurteilung aus und andere gibt es bei her meines Wissens nicht. Die besprochenen Veränderungen im Tierversuch verschwinden sehr rasch wenn die Tiere wieder ernährt werden. Interessant ist im Hinblick auf die entgegengesetzten Verhältnisse bei chronischer Unterernährung die Tat sache daß es in keinem der zahl reichen Hungerversuche zu Ödemen gekommen ist. Auch scheint so weit bisher untersucht — auch hier liegt nur die Versuchsserie von SCHWICK zur Beurteilung vor — keine Hypoproteïnämie zu bestehen.

Schließlich interessieren noch im Hinblick auf die sogenannte Fastenkuren die Immunitätsverhältnisse weil damit gerechnet werden muß daß die Abwehrkräfte gegen Infektionen durch lang dauernden Hunger geschwächt werden können.

Die älteren Untersuchungen meist bei Tieren die BEVERIC referiert zeigen widersprechende Ergebnisse teils wurden Herabsetzungen der Immunkörperbildung und des opsonischen Index gegenüber Anthrax Staphylokokken und anderen Erregern teils Steigerungen (gegenüber Colibacillen) teils normale Werte angegeben.

In neueren Untersuchungen fand DRISCOLL bei 46 fastenden Menschen 28 mal eine Steigerung 7 mal ein Gleichbleiben 9 mal ein Ab sinken und 2 mal überhaupt keine Bacteriendie gegen Verlust der Bacteriendie gegenüber Colibacillen den ersten 10 Hungertagen einen Verlust der Bacteriendie gegenüber Colibacillen und eine Steigerung gegenüber hämolytischen Streptokokken fest während in den folgenden Wochen die abtötende Kraft des Serums sowohl gegenüber B coli wie auch gegenüber Streptokokken verstärkt war.

Auf das Verhalten der Darmkeime hat das Fasten anscheinend keinen Einfluß (SCHWICK).

Typhus kolonien wurden durch Substratsatz in ihrem Wachstum stark gehemmt. Diese kurz lebilderten immunobiologischen und bakteriologischen Befunde sind so wenig eindeutig und widerspruchsvoll daß ein kläres Bild bisher noch nicht zu gewinnen ist. Immerhin scheint mir so viel festzustellen daß von dieser Seite her Kontraindikationen gegen Fastenkuren nicht bestehen. Ähnlich der sonstigen Einwirkung langdauernden Hungers auf somatische und psychische Vorgänge bei auf die eingehenden Untersuchungen und Beobachtungen von BEVERIC bei EVANZ und von SCHWICK an sich selbst ferner auf die zusammenfassende Darstellung von LAROUE und PANKR (Z) S 80 ff verweisen. Generell sei nur gesagt daß in keinem der langen Hungerversuche eine dauernde Schädigung der Muskelkraft und der Verrentatigkeit festgestellt werden konnte.

### 2 Fastenkuren

Wenn man von Fastenkuren gesprochen wird so sind damit wieder einzelne Hungertage die bei fast allen Krankheiten und von den meisten Ärzten verwandt wurden gemeint noch ein absoluter Hunger da die erlaubten Mengen von Obst oder Gemüse stets kleinere Mengen von Kohlenhydraten enthalten wenn der Kaloriengehalt wohl auch selten über 100—150 Cal hinaus geht. Beachtenswert macht einen seinen Unterschied zwischen Hunger und Fasten indem er



unter Hunger die erzwungene unter Fasten die freiwillige Nahrungsentziehung versteht. Das Heilfasten ist ebenso wie das religiöse Fasten uralte [Geschichte und Literatur bei GÜNTHER (Z) MÖLLER JUST BUCHINGER (Z) u. a.] Beide sind vielfach bis in die heutige Zeit identisch. HIPPOKRATES kannte schon seinen therapeutischen Wert allerdings auch seine Gefahren denn er riet zur Verhütung einer zu starken Entkräftigung die völlige Nahrungsentziehung wie sie damals geübt wurde nicht über 7 Tage auszudehnen. Spezielle Indikationen gab er nicht an. Aus etwas späterer Zeit sind ASCLEPIADES CÆSUS u. THEMISON der vor allem Fiebernde hungern ließ zu erwähnen (lat. bei BUCHINGER u. A.) GALEN stellte zuerst die Theorie von der Schlackenreinigung des Körpers im Hunger auf wenn er den Satz aussprach: *abstinentia totum corpus aequaliter purgat*.

Aus dem Mittelalter liegen keine Berichte vor. In der Renaissance ist wenig Neues hinzugekommen. Damals scheint sich die Diätetik in Spitzfindigkeiten verloren zu haben. Im 17. und 18. Jahrhundert trat dann eine Belebung der Hungertherapie besonders durch SYDENHAM BOEPHARE DE MONTPELLIER F. HOFFMANN BROUSSAIS u. a. [lat. bei BUCHINGER (Z) dort auch die spätere Literatur] ein. Während in der 1. Hälfte des 19. Jahrhunderts noch VALENTIN und WUNDERLICH Nahrungsbeschränkung und Entziehung propagierten setzte in der 2. unter Führung von GRAVES CHASSAT u. a. die Reaktion ein die bis über die Wende des Jahrhunderts andauerte. Erst seit wenigen Jahrzehnten sind Fastenkuren wieder in Mode gekommen. TANNER und DEWEY in Amerika DETEMAN S. MÖLLER R. JUST BERTHOLD BUCHINGER der mit 3200 Fastenkuren wohl die größte Erfahrung besitzt und viele andere in Deutschland führten und führen heute in Sanatorien solche Kuren durch und GÜNTHER (Z) SCHENCK (Z) u. a. haben ihnen wissenschaftliche Monographien gewidmet.

Welches sind nun die Zwecke die mit den Fastenkuren erreicht werden sollen?

Zunächst ist es eine Entlastung der Verdauungsorgane im weitestem Sinne nicht nur von Magen und Darm sondern auch von Leber und Pankreas. Sie wird noch gefordert und beschleunigt durch Einläufe und salinische Abfuhrmittel an den ersten Hungertagen. Dadurch wird auch eine Entwässerung des ganzen Körpergewebes erreicht. Wenn das Wasser auch in erster Linie aus dem interstitiellen Bindegewebe und den intercellularen Räumen stammt so ist es doch außerdem noch möglich daß die Körperzellen selbst dabei überschüssiges Wasser hergeben. Hand in Hand geht damit gewöhnlich auch eine zum mindesten teilweise Entleerung der Kochsalzspeicher wofür die nach 2—3 Hungertagen sehr rasch auf sehr niedrige Werte (unter 10 g) sich einstellende NaCl Ausscheidung im Harn spricht. Bei der grundlegenden initialen Darmentleerung verlassen auch größere Mengen NaCl bei SCHENCK 40 g auf diesem Wege den Körper. Da der Hunger wie schon früher erwähnt die Permeabilität der Capillaren und kleinen Gefäße steigert so wird das Abstromen überschüssigen Materials befördert. Vielleicht kommen auch Gefäßdilatationen begünstigend hinzu. Diese erste Aufgabe der Fastenkuren ist gewöhnlich schon in den ersten Tagen erfüllt. Zweiter Hauptzweck des Hungerns soll die Entfernung der sogenannten Stoffwechselschlacken sein. Vom Purgieren des ganzen Körpers beim Hunger hatte schon GALEN gesprochen. HAIG stellte dann in den achtziger Jahren des vorigen Jahrhunderts die Theorie auf daß die meisten Krankheiten auf eine Vergiftung mit der schwer löslichen und schwer ausscheidbaren Harnsäure zurückzuführen seien. Diese Anschauung die praktisch zur Ablehnung von Fleisch und zur Empfehlung einer vegetabilischen Ernährung führte wurde von der Naturheilkunde zum Dogma erhoben und drang tief in weite Volksteile ein. Daß sie nach den Ergebnissen der modernen Physiologie und physiologischen Chemie falsch ist bedarf keiner weiteren Begründung (vgl. auch das Kapitel über Gicht) SCHENCK (Z) bei dem sich ausführliche

Auseinandersetzungen mit HAYS Ansichten finden sucht von ihr noch zu retten was zu retten ist. Aber auch er kommt schließlich um die Feststellung nicht herum daß außer bei Niereninsuffizienz schädliche Stoffwechselendprodukte nie im Körper nachgewiesen sind. Auch wird bei den langsten Stoffwechselversuchen außer der künstlich erzeugten Acidose niemals eine Ausscheidung etwa vorher retinierter Schlacken gefunden. Im Gegenteil wie das vorige Kapitel zeigt ist die Konzentration der Endprodukte im Blut und die Ausscheidung im Harn stets abnorm niedrig. Bei Stoffwechselkranken kann das nun und wieder anders sein (Harnsäurekrisen bei der Gicht, Kochsalzausscheidungen bei Fettsüchtigen usw.) aber von Hunger oder Ernährung ist das weitgehend unabhängig.

Die Schlackentheorie muß also für den Gesunden und die meisten Kranken mit aller Deutlichkeit abgelehnt werden.

Im Gegenteil die im vorigen Abschnitte angeführten Untersuchungen von S. MORGLIS (Z) zeigen daß durch langdauernden Hunger vorher nicht vorhandene Abbauprodukte neu entstehen können und daß sie giftig sind. Er spricht geradezu von einer Hungertoxikose.

Allerdings sind diese Befunde bei lange hungernden Tieren der verschiedensten Art und zwar anscheinend ziemlich gesetzmäßig erhoben worden. Die Resultate lassen sich nicht ohne weiteres auf den Menschen ausdehnen. In dem Selbstversuche von SCHENCK (Z) dem einzigen der hier zur Verfügung steht waren diese Resultate Erhöhungen besonders die Steigerung der unbekannten Fraktion nicht zu finden vermutlich weil täglich kleine Kohlenhydratmengen (etwa 50 g) gegeben wurden. Aber die Tierversuche sind doch eine Warnung das Heißfasten über 2—3 Wochen auszudehnen. Auch die ständig bestehende Acidose ist als eine künstlich erzeugte Vergiftung zu betrachten.

Sie kann wie bei SCHENCK krisenhaft ansteigen und das Allgemeinbefinden sehr erheblich beeinträchtigen. Auch die damit verbundenen Störungen des Säurebasenhaushaltes und des Eiweißstoffwechsels sind keineswegs günstig für den Organismus. Ihre Genese ist zunächst unklar. Da HENY anscheinend ähnliches beobachtete handelt es sich bei SCHENCK nicht um eine isolierte Erscheinung. LEVATZKY und andere in der Richtung untersuchte Hungernde zeigten sie nicht. Ihre Ketonurausscheidung lag 10—30fach selbst über SCHENCKs höchsten Werten.

Gerade aber SCHENCKs Versuch zeigt wie man der Acidose am wirksamsten begegnen kann nämlich durch Obstrakte mit etwa 50 g Kohlenhydraten. Vorübergehende kritische Steigerung der Ketonkörperausscheidung aus sehr niedrigem Niveau ist das geringere Übel gegenüber großen Dauerausscheidungen bei ihren oft erheblichen Störungen des Allgemeinbefindens. SCHENCK spricht von einer Steigerung der Abwehrkräfte. Bei den Widersprüchen der bisherigen Untersuchungen zu die er Frage ist eine solche bisher aber nicht bewiesen. Im Gegenteil BIELING zieht aus seinen Versuchen an hungernden Tieren mit Milzbrand Diphtherietoxin Pneumokokken ausdrücklich den Schluß Die Bildung der Antitoxine scheint jedenfalls durch Unterernährung besonders stark gestört zu sein.

Der Hauptfaktor bei der Wirksamkeit der Fastenkuren scheint mir in der Stimmung zu liegen die der Gesamtorganismus durch den außerordentlich starken Eingriff des Hungerns erfährt. Schon die alten Kliniker im vorigen Jahrhundert vor allem WUNDERLICH und später RICHTER haben auf die Bedeutung dieses Faktors hingewiesen. Um Stimmung ist ein etwas vager Begriff der sich schwer exakt definieren läßt. Man versteht darunter am besten eine weitgehende Umänderung des gesamten inneren Milieus des Organismus mit allen seinen Folgeerscheinungen.

Worin sie im einzelnen besteht und sich äußert ist schwer zu sagen weil es uns noch an Methoden fehlt tiefer in ihr Wesen einzudringen Die Dinge liegen hier ähnlich wie bei der Proteinlörpertherapie die auch RICHTER zum Vergleich heranzieht und vor allem bei der Behandlung mit künstlich erzeugtem Fieber Im letzteren Falle ist es vor allem der Reiz auf die großen vegetativen Zentren im Zwischenhirn aber wahrscheinlich auch direkt oder indirekt auf alle Körpergewebe Beim Hunger sind es wohl mehr die letzteren die direkt betroffen sind So merkwürdig es für einen Minusfaktor klingen mag Hunger bedeutet einen Reiz für die gesamten Körperzellen denn sie müssen auf die weitgehende Reduktion des ihnen zur Verfügung stehenden Nahrmaterials irgendwie reagieren meist durch eine Art Anpassung an die veränderten Verhältnisse vereinzelt auch ohne diese Folge Im Hunger gehen auch dauernd vermehrt Zellen zugrunde und zwar in dem Maße wie der Gewichtsverlust der einzelnen Organe (vgl. die Tab 36 S 180) erfolgt Ob es dabei zur Entstehung irritierender Stoffwechselprodukte kommt ist möglich aber unwahrscheinlich Keinesfalls aber ist es nötig eine solche zur Erklärung der Umstimmung heranzuziehen

Eine Veränderung der Konstitution findet wahrscheinlich nicht statt [vgl. die Auseinandersetzungen bei GUNTHER (Z)] Das geht schon daraus hervor daß nach der Wiederauffütterung der alte Körperstatus mehr oder weniger rasch wieder hergestellt wird Oft allerdings bleiben die günstigen Wirkungen von Fastenkuren nicht nur bei akuten Störungen jahrelang manchmal dauernd bestehen Ich kenne Patienten die ihr Leben lang an chronischer Obstipation gelitten haben und sie dann durch eine lange Fastenkur für immer verloren haben Das gleiche sieht man auch nach Appendektomien Ich glaube aber kaum daß man bei solchen Wirkungen von Konstitutionsänderungen sprechen darf

Eine sehr wichtige Sonderfrage ist die nach der Dauer des Hungerns im Einzelfalle d h nach dem Zeitpunkte des Aufgefassetseins wie die Hungerärzte nennen Jeder Mensch der gesunde schon vor allem aber der kranke hat ein individuell verschiedenes Optimum für den Hungereffekt und einen verschiedenen Zeitpunkt in dem es zu Schädigungen kommt Anzeichen dafür sind Wiederauftreten eines starken Hungergefühls Reinigung der Zunge mehr oder weniger starke Depressionen und Herzstörungen vor allem Tachykardien und Arrhythmien Während des Fastens verlängert sich oft im Elektrokardiogramm die Erregungsdauer Q—T und die T Zacken werden flacher In der 3. Woche kommt es nach Kniebeugen auch zu einer deutlichen Depression von ST (SCHENCK) Monitors von Seiten des Stoffwechsels sind nach SCHENCK geringe Erhöhung des respiratorischen Quotienten des Atemvolumens und der Gesamt N Ausscheidung bei gleichzeitigem Absinken des Harnstoffanteils sowie Änderungen im Kohlenhydratstoffwechsel im Sinne von Inulinüberproduktion und Hypoglykämie bei Traubenzuckerbelastungen

Auch die Diastasewerte im Blut steigen dann an Alle diese feinen Veränderungen können natürlich nur durch fortlaufende mühsame Laboratoriumsversuche aufgedeckt werden

Für den Praktiker sind lediglich maßgebend die zuerst erwähnten klinischen Symptome Es ist daher sehr notwendig daß die Hungernden täglich vom Arzt kontrolliert werden damit die Hungerkur zur richtigen Zeit abgebrochen werden kann In gut geleiteten Sanatorien ist das auch der Fall

Wir sprechen auch im folgenden ausdrücklich von Fastenkuren nicht etwa von dosierter partieller oder allgemeiner Unterernährung die immer wieder in den gleichen Topf geworfen werden obwohl sie stoffwechselmäßig zum Teil sich sehr verschieden auswirken können Es wird davon später noch die Rede sein

Die Indikationen zu Fastenkuren werden sehr verschieden gestellt Viele Fastenärzte lassen nur mehr oder weniger strenge Kontraindikationen gelten

Im übrigen wird von ihnen fast jeder Kranke der wegen irgendwelchen Beschwerden kommt oder ein Hungerfinstiker 1 t ziemlich wahllos einem 2 bis 3 wöchigen Hungern unterworfen das ist natürlich unweis einschläftlich und zum Teil auch unärztlich

Da eine Fastenkur immerhin ein erheblich somatischer und psychischer Eingriff ist so muß den die Indikationen möglichst streng herausgearbeitet werden

Welches sind nun die Krankheiten bei welchen sie wirklich etwas leisten? Vor ausgeschickt sei daß es keine Krankheit gibt bei der eine Hungerkur irgendeiner anderen Therapie überlegen ist Im Gegenteil der gewünschte gleiche Effekt kann in der Regel diätetisch auf eine schonendere wenn auch vielleicht meist längsamere Weise erreicht werden

Als Hauptindikation gebiet gelten die Stoffwechselkrankheiten vor allem die Fettsucht so radikal und erzieherisch sie gerade hier wirken können so sehr muß auch gerade hier die Individualität des einzelnen Kranken und die Form der Krankheit berücksichtigt werden

Viele Fettsüchtige können sie nicht vertragen da schon sehr rasch Kopfschmerzen Herzbeschwerden und abnorme Hauterkrankungen auftreten welche die an und für sich schon geringe Energie solcher Kranken bald erschöpfen laßt so daß sie die Kur vorzeitig abbrechen Bei der endokrinen spezziell der thyreogenen Fettsucht hat H. CURSCHMANN mit Recht darauf hingewiesen daß hier durch Hungern die an und für sich schon bestehende Unterfunktion der Schilddrüse noch weiter verstärkt werden kann Auch von anderer Seite z B SCORZFWESKI sind Mißerfolge mitgeteilt Selbst BUCHHOFER (Z) schließt sie von der Behandlung aus Bei Ipotenose sind Fastenkuren zwecklos wie schon VINCOW wußte und wie bei der Natur der Erkrankung selbstverständlich ist

Beim Diabetes kommen länger dauernde Hungerkuren nicht in Betracht so Wertvolles auch einzelne Hungertage oft leisten (vgl. das entsprechende Kapitel)

Dagegen ist die nicht vor allem in Kombination mit Fettsucht sehr geeignet für längere Fastenkuren wie schon ältere Kliniker wie z B L. HOFFMANN, HUFFLAND u a wußten Die Entlastung des Nucleinstoffwechsels wirkt sich hier manchmal ausgezeichnet aus vor allem bei der akuten Form

Auch bei Arthritiden anderer Genese und beim muskulären Rheumatismus sah ich manchmal sehr gute Erfolge ohne sie mir erklären zu können es sei denn daß man auf die vage Umstimmung abteilt Ob die Erhöhung des Xanthoprotein gehaltes im Blute bei manchen Arthritikern die OFFELER (Lit bei L. GOTT) nachweis und ihr Verschwinden durch Fastenkuren dabei von Bedeutung ist wie GOTT meint ist mir sehr zweifelhaft da es schon beim chronischen Gelenkrheumatismus nicht so etwaßmäßig vorkommt und bei vielen anderen Formen von gut reagierendem Rheumatismus ganz fehlt BUCHHOFER (Z) und LIESENBERG geben an daß der chronische Gelenkrheumatismus und die chronisch deformierende Arthrose am günstigsten beeinflußt werden vorausgesetzt daß das Hungern genügend lange angedehnt wird Bei schwersten Versteifungen hilft natürlich auch diese Therapie nichts es sei denn durch Entlastung der Gelenke von zu hohen Körperbelastungen

In weiteren Indikation gebiet sind Steinkrankheiten inklusive Lithophturie und Oxalurie In der Fastenliteratur ist verschiedentlich über Abgang großer Gallen- und Nierensteine berichtet worden Durch die Entlastung des Mineralhaushaltes wird wahrscheinlich auch die Abführung und Bildung neuer Steine jedenfalls während der Hungerperiode gehemmt Auch BATESCH (Z) hat sie empfohlen Die Diätie als solche wird natürlich wie CERNYER mit Recht bemerkt durch Fasten nicht beseitigt

Worin sie im einzelnen besteht und sich äußert ist schwer zu sagen weil es uns noch an Methoden fehlt tiefer in ihr Wesen einzudringen. Die Dinge liegen hier ähnlich wie bei der Proteinorpertherapie die auch RICHTER zum Vergleich heranzieht und vor allem bei der Behandlung mit künstlich erzeugtem Fieber. Im letzten Falle ist es vor allem der Reiz auf die großen vegetativen Zentren im Zwischenhirn aber wahrcheinlich auch direkt oder indirekt auf alle Körpergewebe. Beim Hunger sind es wohl mehr die letzteren die direkt betroffen sind. So merkwürdig es für einen Musfaktor klingen mag Hunger bedeutet einen Reiz für die gesamten Körperzellen denn sie müssen auf die weitgehende Reduktion des ihnen zur Verfügung stehenden Nahrmaterials irgendwie reagieren meist durch eine Art Anpassung an die veränderten Verhältnisse vereinzelt auch ohne diese Folge. Im Hunger gehen auch dauernd vermehrt Zellen zugrunde und zwar in dem Maße wie der Gewichtsverlust der einzelnen Organe (vgl. die Tab. 36 S. 180) erfolgt. Ob es dabei zur Entstehung irritierender Stoffwechselprodukte kommt ist möglich aber unwahrscheinlich. Keinesfalls aber ist es nötig eine solche zur Erklärung der Umstimmung heranzuziehen.

Eine Veränderung der Konstitution findet wahrscheinlich nicht statt (vgl. die Auseinandersetzungen bei GUNTHER (Z)). Das geht schon daraus hervor daß nach der Wiederauffütterung der alte Körperstatus mehr oder weniger rasch wieder hergestellt wird. Oft allerdings bleiben die günstigen Wirkungen von Fastenkuren nicht nur bei akuten Störungen jahrelang manchmal dauernd bestehen. Ich kenne Patienten die ihr Leben lang an chronischer Obstipation gelitten haben und sie dann durch eine längere Fastenkur für immer verloren haben. Das gleiche sieht man auch nach Appendektomien. Ich glaube aber kaum daß man bei solchen Wirkungen von Konstitutionsänderungen sprechen darf.

Eine sehr wichtige Sonderfrage ist die nach der Dauer des Hungerns im Einzelfalle d. h. nach dem Zeitpunkte des Ausgefassetseins wie die Hungerärzte es nennen. Jeder Mensch der gesunde schon vor allem aber der kranke hat ein individuell verschiedenes Optimum für den Hungereffekt und einen verschiedenen Zeitpunkt in dem es zu Schädigungen kommt. Anzeichen dafür sind Wiederauftreten eines starken Hungergefühls, Reinigung der Zunge mehr oder weniger starke Depressionen und Herzstörungen vor allem Tachykardien und Arrhythmien. Während des Fastens verlängert sich oft im Elektrokardiogramm die Erregungsdauer Q-T und die T-Zacken werden flacher. In der 3. Woche kommt es nach Anheben auch zu einer deutlichen Depression von ST (SCHNICK). Monitors von Seiten des Stoffwechsels sind nach SCHNICK geringe Erhöhung des respiratorischen Quotienten des Atemvolumens und der Gesamt-N-Ausscheidung bei gleichzeitigem Abwinken des Harnstoffanteils sowie Änderungen im Kohlenhydratstoffwechsel im Sinne von Insulinüberproduktion und Hypoglykämie bei Traubenzuckerbelastungen.

Auch die Diastasewerte im Blut steigen dann an. Alle diese feinen Veränderungen können natürlich nur durch fortlaufende mühsame Laboratoriumsversuche aufgedeckt werden.

Für den Praktiker sind lediglich maßgebend die zuerst erwähnten klinischen Symptome. Es ist daher sehr notwendig daß die Hungernden täglich vom Arzt kontrolliert werden damit die Hungerkur zur richtigen Zeit abgebrochen werden kann. In gut geleiteten Sanatorien ist das auch der Fall.

Wir sprechen auch im folgenden ausdrücklich von Fastenkuren nicht etwa von dosierter partieller oder allgemeiner Unterernährung die immer wieder in den gleichen Topf geworfen werden obwohl sie stoffwechselmäßig zum Teil sich sehr verschieden auswirken können. Es wird davon später noch die Rede sein.

Die Indikationen zu Fastenkuren werden sehr verschieden gestellt. Viele Fastenärzte lassen nur mehr oder weniger strenge Kontraindikationen gelten.

Im übrigen wird von ihnen fast jeder Kranke der wegen irgendwelchen Beschwerden kommt oder ein Hungerfanatiker, ist ziemlich wahllos einem 2 bis 3wöchigen Hungern unterworfen, das ist natürlich unwissenschaftlich und zum Teil auch unarztlich.

Da eine Fastenkur immerhin ein erheblich somatischer und psychischer Eingriff ist, so müssen die Indikationen möglichst streng herausgearbeitet werden.

Welches sind nun die Krankheiten, bei welchen sie wirklich etwas leisten? Vor ausgeschieden sei, daß es keine Krankheit gibt, bei der eine Hungerkur irgendeiner anderen Therapie überlegen ist. Im Gegenteil, der gewünschte gleiche Effekt kann in der Regel diätetisch auf eine schonendere, wenn auch vielleicht meist langsamere Weise erreicht werden.

Als Hauptindikation gebiet gelten die Stoffwechselkrankheiten, vor allem die Fettsucht. So radikal und erzieherisch sie gerade hier wirken können, so sehr muß auch gerade hier die Individualität des einzelnen Kranken und die Form der Krankheit berücksichtigt werden.

Viele Fettsüchtige können sie nicht vertragen, da schon sehr rasch Kopfschmerzen, Herzbeschwerden und abnorme Erregtheit auftreten, welche die an und für sich schon geringe Energie solcher Kranken bald erlahmen läßt, so daß sie die Kur vorzeitig abbrechen. Bei der endokrinen, speziell der thyreogenen Fettsucht hat H. CURSCHMANN mit Recht darauf hingewiesen, daß hier durch Hungern die an und für sich schon bestehende Unterfunktion der Schilddrüse noch weiter verstärkt werden kann. Auch von anderer Seite, z. B. SCORZYSKI, sind Mißerfolge mitgeteilt. Selbst BUCHNER (Z) schließt sie von der Behandlung aus. Bei Lipomatose sind Fastenkuren zwecklos, wie schon VIRCHOW wußte und wie bei der Natur der Erkrankung selbstverständlich ist.

Beim Diabete kommen länger dauernde Hungerkuren nicht in Betracht, so Wertvolles auch einzelne Hungertage oft leisten (vgl. das entsprechende Kapitel).

Dagegen ist die Cicht vor allem in Kombination mit Fettsucht sehr geeignet für längere Fastenkuren, wie schon ältere Kliniker wie z. B. F. HOFFMANN, HOFFLAND u. a. wußten. Die Entlastung des Nucleinstoffwechsels wirkt sich hier manchmal ausgezeichnet aus, vor allem bei der akuten Form.

Auch bei Arthritiden anderer Genese und beim muskulären Pseudogicht sah ich manchmal sehr gute Erfolge, ohne sie mir erklären zu können, es sei denn, daß man auf die Frage, um Stimmung als teilt, Ob die Erhöhung des Xanthoprotein gehaltes im Blute bei manchen Arthritikern die OEFELIN (It. bei I. CROTT) nachweise und ihr Verschwinden durch Fastenkuren dabei von Bedeutung ist, wie CROTT meint, ist mir sehr zweifelhaft, da sie schon beim chronischen Gelenkrheumatismus nicht gesetzmäßig vorkommt und bei vielen anderen Formen von gut reagieren dem Rheumatismus ganz fehlt. BUCHNER (Z) und FISCHERFRO geben an, daß der chronische Gelenkrheumatismus und die chronisch deformierende Arthrose am gunstigsten beeinflusst werden, vorausgesetzt, daß das Hungern genügend lange angedehnt wird. Bei schwersten Versteifungen hilft natürlich auch diese Therapie nichts, es sei denn durch Entlastung der Gelenke von zu hohen Körperbelastungen.

Ein weiteres Indikationsgebiet sind Steinkrankheiten, nämlich Lithiaturie und Oxalurie. In der Fastenliteratur ist verschiedentlich über Abgang großer Gallen- und Nierensteine berichtet worden. Durch die Entlastung des Mineralhaushaltes wird wahrscheinlich auch die Ablagerung und Bildung neuer Steine jedenfalls während der Hungerperiode gehemmt. Auch BRUGG (Z) hat sie empfohlen. In Diathese als solche wird natürlich wie CATHYER mit Recht bemerkt durch Fasten nicht beseitigt.

Worin sie im einzelnen besteht und sich äußert ist schwer zu sagen weil es bis noch an Methoden fehlt tiefer in ihr Wesen einzudringen. Die Dinge liegen hier ähnlich wie bei der Proteinkörpertherapie die auch RICHTER zum Vergleich heranzieht und vor allem bei der Behandlung mit künstlich erzeugtem Fieber. In letzteren Fällen ist es vor allem der Reiz auf die großen vegetativen Zentren im Zwischenhirn aber wahrscheinlich auch direkt oder indirekt auf alle Körpergewebe. Beim Hunger sind es wohl mehr die letzteren die direkt betroffen sind. So merkwürdig es für einen Minusfaktor klingen mag Hunger bedeutet einen Reiz für die gesamten Körperzellen denn sie müssen auf die weitgehende Reduktion des ihnen zur Verfügung stehenden Nahrmaterials irgendwie reagieren meist durch eine Art Anpassung an die veränderten Verhältnisse vereinzelt auch ohne diese Folge. Im Hunger gehen auch dauernd vermehrt Zellen zugrunde und zwar in dem Maße wie der Gewichtsverlust der einzelnen Organe (vgl. die Tab. 36 S. 190) ausfällt. Ob es dabei zur Entstehung irritierender Stoffwechselprodukte kommt ist möglich aber unwahrscheinlich. Keinesfalls aber ist es nötig eine solche zur Erklärung der Unstimmung heranzuziehen.

Eine Veränderung der Konstitution findet wahrscheinlich nicht statt (vgl. die Auseinandersetzungen bei GUYTHOR(Z)). Das geht schon daraus hervor daß nach der Wiederauffütterung der alte Körperstatus mehr oder weniger rasch wieder hergestellt wird. Oft allerdings bleiben die günstigen Wirkungen von Fastenkuren nicht nur bei akuten Störungen jahrelang manchmal dauernd bestehen. Ich kenne Patienten die ihr Leben lang an chronischer Obstipation gelitten haben und sie dann durch eine längere Fastenkur für immer verloren haben. Das gleiche sieht man auch nach Appendektomien. Ich glaube aber kaum daß man bei solchen Veränderungen von Konstitutionsänderungen sprechen darf.

Eine sehr wichtige Sonderfrage ist die nach der Dauer des Hungerns im Einzelfalle d. h. nach dem Zeitpunkt des Ausgefasterseins wie die Hungerärzte es nennen. Jeder Mensch der gesunde schon vor allem aber der kranke hat ein individuell verschiedenes Optimum für den Hungereffekt und einen verschiedenen Zeitpunkt in dem es zu Schädigungen kommt. Anzeichen dafür sind Wiederauftreten eines starken Hungergefühls, Reingung der Zunge mehr oder weniger starke Depressionen und Herzstörungen vor allem Tachykardien und Arrhythmien. Während des Fastens verlängert sich oft im Elektrokardiogramm die Erregungsdauer Q-T und die T Zacken werden flacher. In der 3. Woche kommt es nach Anheben auch zu einer deutlichen Depression von ST (SCHENCK). Monita von Seiten des Stoffwechsels sind nach SCHENCK geringe Erhöhung des respiratorischen Quotienten des Atemvolumens und der Gesamt-Ausscheidung bei gleichzeitigem Abfallen des Harnstoffanteils sowie Änderungen im Kohlenhydratstoffwechsel im Sinne von Insulinüberproduktion und Hypoglykämie bei Traubenzuckerbelastungen.

Auch die Diastaseswerte im Blut steigen dann an. Alle diese feinen Veränderungen können natürlich nur durch fortlaufende mühsame Laboratoriumsversuche aufgedeckt werden.

Für den Praktiker sind lediglich maßgebend die zuerst erwähnten klinischen Symptome. Es ist daher sehr notwendig daß die Hungernden täglich vom Arzt kontrolliert werden damit die Hungerkur zur richtigen Zeit abgebrochen werden kann. In gut geleiteten Sanatorien ist das auch der Fall.

Wir sprechen auch im folgenden ausdrücklich von Fastenkuren nicht etwa von dosierter partieller oder allgemeiner Unterernährung die immer wieder in den gleichen Topf geworfen werden obwohl sie stoffwechselmäßig zum Teil sich sehr verschieden auswirken können. Es wird davon später noch die Rede sein.

Die Indikationen zu Fastenkuren werden sehr verschieden gestellt. Die Fastenärzte lassen nur mehr oder weniger strenge Kontraindikationen gelten.





Worin sie im einzelnen besteht und sich äußert ist schwer zu sagen weil es uns noch an Methoden fehlt tiefer in ihr Wesen einzudringen. Die Dinge liegen hier ähnlich wie bei der Proteinoperotherapie die auch RICHTER zum Vergleich heranzieht und vor allem bei der Behandlung mit künstlich erzeugtem Fieber. Im letzteren Falle ist es vor allem der Peiz auf die großen vegetativen Zentren im Zentralhirn aber wahrscheinlich auch direkt oder indirekt auf alle Körpergewebe. Beim Hunger sind es wohl mehr die letzteren die direkt betroffen sind. So wird es für einen Minusfaktor klingen mag Hunger bedeutet einen Peiz für die gesamten Körperzellen denn sie müssen auf die weitgehende Reduktion der ihnen zur Verfügung stehenden Nahrmaterials irgendwie reagieren meist durch eine Art Anpassung an die veränderten Verhältnisse vereinzelt auch ohne diese Folge. Im Hunger gehen auch dauernd vermehrt Zellen zugrunde, und zwar in dem Maße wie der Gewichtsverlust der einzelnen Organe (vgl. die Tab 36 S 140) erfolgt. Ohne dabei zur Entlastung irritierender Stoffwechselprodukte kommt es natürlich aber unwahrscheinlich keinesfalls aber ist es nötig eine solche zur Erklärung der Umstimmung heranzuziehen.

Eine Veränderung der Konstitution findet wahrscheinlich nicht statt [vgl. die Auseinandersetzungen bei GÖTTFRIDZ]. Dies geht schon daraus hervor daß nach der Wiedereinfütterung der alte Körperstatus mehr oder weniger rasch wieder hergestellt wird. Oft allerdings bleiben die günstigen Wirkungen von Fastenkuren nicht nur bei guten Störungen jahrelang manchmal dauernd bestehen. Ich kenne Patienten die ihr Leben lang an chronischer Obstipation gelitten haben und sie beim Wiedereintritt in das Fasten für immer verloren haben. Das gleiche sieht man auch bei anderen autonomen Ich glaube aber kaum daß man bei solchen Wirkungen von Konstitutionsänderungen sprechen darf.

Ein wichtiger Sonderfall ist die nach der Dauer des Hungerns im Einzelnen sich nach dem Zeitpunkt des Ausgefassetseins wie die Hungerärzte es nennen. Jeder Mensch der gesunde schon vor allem aber der Kranke hat ein individuell verschiedenes Optimum für den Hungereffekt und einen verschiedenen Zeitpunkt in dem es zu Schädigungen kommt. Anzeichen dafür sind Wiederauftreten eines starken Hungergefühls, Reinigung der Zunge mehr oder weniger starke Depressionen und Herzstörungen vor allem Tachykardien und Arrhythmien. Wahre Zeichen des Fastens verlängert sich oft im Elektrokardiogramm die Erregungsdauer Q-T und die T-Zeiten werden flacher. In der 3. Woche kommt es nach Ausbeugen auch zu einer deutlichen Depression von  $\text{BF}$  (SCHREIBER). Monitore von Seiten des Stoffwechsels sind nach SCHREIBER geringe Erhöhung des respiratorischen Quotienten des Atemvolumens und der Gesamt-N-Ausscheidung bei gleichzeitiger Abnahme des Harnstoffanteils sowie Änderungen im Kohlenhydratstoffwechsel im Sinne von Inulinüberproduktion und Hypoglykämie bei Traubenzuckerbelastungen.

Auch die Drüstewerte im Blut steigen dann an. All diese feinen Veränderungen können natürlich nur durch fortlaufende mühsame Laboratoriumsversuche aufgedeckt werden.

Für den Praktiker sind lediglich maßgebend die zuerst erwähnten klinischen Symptome. Es ist daher sehr notwendig daß die Hungernden täglich vom Arzt kontrolliert werden damit die Hungerkur zur richtigen Zeit abgebrochen werden kann. In gut geklimatisierten Sanatorien ist das auch der Fall.

Wir sprechen auch im folgenden ausdrücklich von Fastenkuren nicht etwa von dosierter partieller oder allgemeiner Unterernährung die immer wieder in den gleichen Topf geworfen werden obwohl sie stoffwechselmäßig zum Teil sich sehr verschieden auswirken können. Es wird davon später noch die Rede sein.

Die Indikationen zu Fastenkuren werden sehr verschieden gestellt. Fastenärzte lassen nur mehr oder weniger strenge Kontraindikationen gelten.



Worin sie im einzelnen besteht und sich äußert ist schwer zu sagen weil es uns noch an Methoden fehlt tiefer in ihr Wesen einzudringen. Die Dinge liegen hier ähnlich wie bei der Proteinkörpertherapie die auch RICHTER zum Vergleich heranzieht und vor allem bei der Behandlung mit künstlich erzeugtem Fieber. Im letzteren Falle ist es vor allem der Reiz auf die großen vegetativen Zentren im Zwischenhirn aber wahrscheinlich auch direkt oder indirekt auf alle Körpergewebe. Beim Hunger sind es wohl mehr die letzteren die direkt betroffen sind. So merkwürdig es für einen Minusfaktor klingen mag Hunger bedeutet einen Reiz für die gesamten Körperzellen denn sie müssen auf die weitgehende Reduktion des ihnen zur Verfügung stehenden Nahrmaterials irgendwie reagieren meist durch eine Art Anpassung an die veränderten Verhältnisse vereinzelt auch ohne diese Folge. Im Hunger gehen auch dauernd vermehrt Zellen zugrunde und zwar in dem Maße wie der Gewichtsverlust der einzelnen Organe (vgl. die Tab. 36 S. 180) erfolgt. Ob es dabei zur Entstehung irritierender Stoffwechselprodukte kommt ist möglich aber unwahrscheinlich. Keinesfalls aber ist es nötig eine solche zur Erklärung der Umstimmung heranzuziehen.

Eine Veränderung der Konstitution findet wahrscheinlich nicht statt [vgl. die Auseinandersetzungen bei GÜNTHER (Z)]. Das geht schon daraus hervor daß nach der Wiederauffütterung der alte Körperstatus mehr oder weniger rasch wieder hergestellt wird. Oft allerdings bleiben die günstigen Wirkungen von Fastenkuren nicht nur bei akuten Störungen jahrelang manchmal dauernd bestehen. Ich kenne Patienten die ihr Leben lang an chronischer Obstipation gelitten haben und sie dann durch eine lange Fastenkur für immer verloren haben. Das gleiche sieht man auch nach Appendektomien. Ich glaube aber kaum daß man bei solchen Wirkungen von Konstitutionsänderungen sprechen darf.

Eine sehr wichtige Sonderfrage ist die nach der Dauer des Hungerns im Einzelfalle d. h. nach dem Zeitpunkte des Ausgefassetseins wie die Hungerärzte es nennen. Jeder Mensch der gesunde schon vor allem aber der kranke hat ein individuell verschiedenes Optimum für den Hungereffekt und einen verschiedenen Zeitpunkt in dem es zu Schädigungen kommt. Anzeichen dafür sind Wiederauftreten eines starken Hungergefühls, Reizung der Zunge mehr oder weniger starke Depressionen und Herzstörungen vor allem Tachykardien und Arrhythmien. Während des Fastens verlängert sich oft im Elektrokardiogramm die Erregungsdauer Q-T und die T Zacken werden flacher. In der 3. Woche kommt es nach Anhebungen auch zu einer deutlichen Depression von ST (SCHENCK). Monitoring von Seiten des Stoffwechsels sind nach SCHENCK geringe Erhöhung des respiratorischen Quotienten des Atemvolumens und der Gesamt N Ausscheidung bei gleichzeitigem Abfallen des Hämstoffanteils sowie Änderungen im Kohlenhydratstoffwechsel im Sinne von Insulinüberproduktion und Hypoglykämie bei Traubenzuckerbelastungen.

Auch die Diastaseswerte im Blut steigen dann an. Alle diese feinen Veränderungen können natürlich nur durch fortlaufende mühsame Laboratoriumsversuche aufgedeckt werden.

Für den Praktiker sind lediglich maßgebend die zuerst erwähnten klinischen Symptome. Es ist daher sehr notwendig daß die Hungernden täglich vom Arzt kontrolliert werden damit die Hungerkur zur richtigen Zeit abgebrochen werden kann. In gut geleiteten Sanatorien ist das auch der Fall.

Wir sprechen auch im folgenden ausdrücklich von Fastenkuren nicht etwa von dosierter partieller oder allgemeiner Unterernährung die immer wieder in den gleichen Topf geworfen werden obwohl sie stoffwechselmäßig zum Teil sich sehr verschieden auswirken können. Es wird davon später noch die Rede sein.

Die Indikationen zu Fastenkuren werden sehr verschieden gestellt. Viele Fastenärzte lassen nur mehr oder weniger strenge Kontraindikationen gelten.

Im übrigen wird von ihnen fast jeder Kranke der wegen irgendwelchen Beschwerden kommt oder ein Hungerinaktiver ist ziemlich wohllos einem 2 bis 3 wöchigen Hungern unterworfen das ist natürlich unwissenschaftlich und zum Teil auch unarztlich

Da eine Fastenkur immerhin ein erheblich somatischer und psychischer Eingriff ist so müssen die Indikationen möglichst streng herausgearbeitet werden

Welches sind nun die Krankheiten bei welchen sie wirklich etwas leisten? Vor ausgeführt sei daß es keine Krankheit gibt bei der eine Hungerkur irgendeiner anderen Therapie überlegen ist Im Gegenteil der gewünschte gleiche Effekt kann in der Regel diätetisch auf eine schonendere wenn auch vielleicht meist langsamere Weise erreicht werden

Als Hauptindikation gebietet gelten die Stoffwechselkrankheiten vor allem die Fettsucht So radikal und erzieherisch sie gerade hier wirken können so sehr muß auch gerade hier die Individualität des einzelnen Kranken und die Form der Krankheit berücksichtigt werden

Viele Fettsüchtige können sie nicht vertragen da schon sehr rasch Kopf schmerzen Herzbeschwerden und abnorme Blauheit auftreten welche sie an und für sich schon geringe Energie solcher Kranken bald erlahmen läßt so daß sie die Kur vorzeitig abbrechen Bei der endokrinen speziell der thyreogenen Fettsucht hat II CUNNINGHAM mit Recht darauf hingewiesen daß hier durch Hungern die an und für sich schon bestehende Unterfunktion der Schilddrüse noch weiter verstärkt werden kann Auch von anderer Seite z B SCHLÖSSER sind Mißerfolge mitgeteilt Selbst BUCHNER (Z) schließt sich von der Behandlung aus Bei Lipomatose sind Fastenkuren zwecklos wie schon VIRCHOW wußte und wie bei der Natur der Krankheit selbstverständlich ist

Beim Diabetes kommen länger dauernde Hungerkuren nicht in Betracht so Wertvolles auch einzelne Hungertage oft leisten (vgl das entsprechende Kapitel) Dagegen ist die Furcht vor allem in Kombination mit Fettsucht sehr geeignet für langere Fastenkuren wie schon ältere Kliniker wie z B F HOFFMANN HIRSHLUND u a wußten Die Entstehung des Nucleinstoffwechsels wirkt sich hier manchmal ausgerechnet aus vor allem bei der akuten Form

Auch bei Arthritiden anderer Genese und beim muskulären Rheumatismus sieht man manchmal sehr gute Erfolge ohne sie nur erklären zu können es sei denn daß man auf die vago Linsimmung abstellt Ob die Erhöhung des Anthropoprotein schließt im Blute bei manchen Arthritiden die OSELEIN (Lit bei L (KOTE) nachzuweisen und ihr Verschwinden durch Fastenkur dabei von Bedeutung ist wie KOTZ meint ist mir sehr zweifelhaft da sie schon beim chronischen Gelenkrheumatismus nicht notwendig vorkommt und bei vielen anderen Formen von gut regerendem Rheumatismus ganz fehlt BUCHNER (Z) und FRIEDBERG geben an daß der chronische Gelenkrheumatismus und die chronisch deformierende Arthrose am günstigsten beeinflusst werden vorausgesetzt daß das Hungern genügend lange ausgedehnt wird Bei schwersten Versteifungen hilft natürlich auch diese Therapie nichts es sei denn durch Entlastung der Gelenke von zu hohen Körperbelastungen

In weiteren Indikationen gelist sind Steinkrankheiten inklusive Hysterie und Ovariale In der Fastenliteratur ist verschiedentlich über Abgang von Gallesteinen und Nierensteinen berichtet worden Durch die Entstehung des Mineralhaushaltes wird wahrscheinlich auch die Ablagerung und Bildung neuer Steine jedenfalls während der Hungerperiode gehemmt Auch BUCHNER (Z) hat sie empfohlen Die Diätetische als solche wird natürlich wie CUNNINGHAM mit Recht bemerkt durch Fasten nicht bewirkt

Worin sie im einzelnen besteht und sich äußert ist schwer zu sagen weil es uns noch an Methoden fehlt tiefer in ihr Wesen einzudringen Die Dinge liegen hier ähnlich wie bei der Proteinkörpertherapie die auch RICHTER zum Vergleich heranzieht und vor allem bei der Behandlung mit künstlich erzeugtem Fieber Im letzteren Falle ist es vor allem der Reiz auf die großen vegetativen Zentren im Zwischenhirn aber wahrscheinlich auch direkt oder indirekt auf alle Körpergewebe Beim Hunger sind es wohl mehr die letzteren die direkt betroffen sind So merkwürdig es für einen Minusfaktor klingen mag Hunger bedeutet einen Pein für die gesamten Körperzellen denn sie müssen auf die weitgehende Reduktion des ihnen zur Verfügung stehenden Nahrmaterials irgendwie reagieren meist durch eine Art Anpassung an die veränderten Verhältnisse vereinzelt auch ohne diese Folge Im Hunger geben auch dauernd vermehrt Zellen zugrunde und zwar in dem Maße wie der Gewichtsverlust der einzelnen Organe (vgl. die Tab 36 S 180) erfolgt Ob es dabei zur Entstehung irritierender Stoffwechselprodukte kommt ist möglich aber unwahrscheinlich Keinesfalls aber ist es nötig eine solche zur Erklärung der Umstimmung heranzuziehen

Eine Veränderung der Konstitution findet wahrscheinlich nicht statt (vgl. die Auseinandersetzungen bei GÜNTHER(Z)) Das geht schon daraus hervor daß nach der Wiederauffütterung der alte Körperstatus mehr oder weniger rasch wieder hergestellt wird Oft allerdings bleiben die günstigen Wirkungen von Fastenkuren nicht nur bei akuten Störungen jahrelang in mehrmal dauernd bestehen Ich kenne Patienten die ihr Leben lang an chronischer Obstipation gelitten haben und es dann durch eine lange Fastenkur für immer verloren haben Das gleiche sieht man auch nach Appendektomien Ich glaube aber kaum daß man bei solchen Wirkungen von Konstitutionsänderungen sprechen darf

Eine sehr wichtige Sonderfrage ist die nach der Dauer des Hungerns im Einzelfalle d. h. nach dem Zeitpunkte des Ausgefassetseins wie die Hungerärzte nennen Jeder Mensch der gesunde schon vor allem aber der kranke hat ein individuell verschiedenes Optimum für den Hungereffekt und einen verschiedenen Zeitpunkt in dem es zu Schädigungen kommt Anzeichen dafür sind Wiederauftreten eines starken Hungergefühls Reinigung der Zunge mehr oder weniger starke Depressionen und Herzstörungen vor allem Tachykardien und Arrhythmien Während des Fastens verlängert sich oft im Elektrokardiogramm die Erregungsdauer Q—T und die T Zacken werden flacher In der 3. Woche kommt es nach Kniebeugen auch zu einer deutlichen Depression von ST (SCHENCK) Monita von Seiten des Stoffwechsels sind nach SCHENCK geringe Erhöhung des respiratorischen Quotienten des Atemvolumens und der Gesamt N. Ausscheidung bei gleichzeitigem Abfallen des Harnstoffanteils sowie Änderungen im Kohlenhydratstoffwechsel im Sinne von Insulinüberproduktion und Hypoglykämie bei Traubenzuckerbelastungen

Auch die Diastaseswerte im Blut steigen dann an Alle diese feinen Veränderungen können natürlich nur durch fortlaufende mühsame Laboratoriumsversuche aufgedeckt werden

Für den Praktiker sind lediglich maßgebend die zuerst erwähnten klinischen Symptome Es ist daher sehr notwendig daß die Hungernden täglich vom Arzt kontrolliert werden damit die Hungerkur zur richtigen Zeit abgebrochen werden kann In gut geleiteten Sanatorien ist das auch der Fall

Wir sprechen auch im folgenden ausdrücklich von Fastenkuren nicht etwa von dosierter partieller oder allgemeiner Unterernährung die immer wieder in den gleichen Topf geworfen werden obwohl sie stoffwechselmäßig zum Teil sich sehr verschieden auswirken können Es wird davon später noch die Rede sein

Die Indikationen zu Fastenkuren werden sehr verschieden gestellt Viele Fastenärzte lassen nur mehr oder weniger strenge Kontraindikationen gelten

Im übrigen wird von ihnen fast jeder Kranke der wegen irgendwelchen bei schweren Hungeranfällen kommt oder ein Hungerfanatiker ist ziemlich wahllos einem 2 bis 3 wöchigen Hungern unterworfen das ist natürlich unwissenschaftlich und zum Teil auch unarztlich

Da eine Fastenkur ummitten ein erheblich somatischer und psychischer Eingriff ist so muß man die Indikationen möglichst streng herausgearbeitet werden welches und nun die Krankheiten bei welchen sie wirklich etwas leisten? Vor ausgebracht sei daß es keine Krankheit gibt bei der eine Hungerkur irgendeiner anderen Therapie überlegen ist Im (zenten) der gewünschte gleiche Effekt kann in der Regel diätetisch auf eine schonendere wenn auch vielfach meist langsamere Weise erreicht werden

Als Hauptindikation, ob sie gelten die Stoffwechselkrankheiten vor allem die Fettsucht So radikal und erzieherisch sie gerade hier wirken können so sehr muß auch gerade hier die Individualität des einzelnen Kranken und die Form der Krankheit berücksichtigt werden

Viele Fettsüchtige können sie nicht vertragen da schon sehr rasch Kopfschmerzen Herzbeschwerden und abnorme Flaubheit auftreten welche sie an und für sich schon geringes Energie solcher Kranken bald erlahmen läßt so daß sie die Kur vorzeitig abbrechen Bei der endokrinen speziell der thyreogenen Fettsucht hat H. CASCENAVV mit Pech darauf hingewiesen daß hier durch Hungern die an und für sich schon bestehende Unterfunktion der Schilddrüse noch weiter verstärkt werden kann Auch von anderer Seite z. B. SCORZEWSKI und Mißfolge mitgeteilt Selbst BUCHVARR (Z) schließt sie von der Behandlung aus Bei Lipomatose sind Fastenkuren zwecklos wie schon VICTORIN wußte und wie bei der Natur der Erkrankung selbstverständlich ist

Beim Diabetes kommen länger dauernde Hungerkuren nicht in Betracht so wertvoll sie auch einzelne Hungertage oft leisten (vgl. das entsprechende Kapitel) Da gegen ist die Gicht vor allem in Kombination mit Fettsucht sehr geeignet für längere Fastenkuren wie schon ältere Kliniker wie z. B. F. HOFFMANN HOFFMANN u. a. wußten Die Entlastung des Stickstoffwechsels wirkt sich hier manchmal ausgezeichnet aus vor allem bei der akuten Form

Auch bei Arthritiden anderer Genese und beim muskulären I. rheumatismus sah ich manchmal sehr gute Erfolge ohne sie mir erklären zu können es sei denn daß man auf die vaso motorische Umstimmung abstellt Ob die Erhöhung des Anthoprotein gehaltes im Blute bei manchen Arthritiden die OEFFLEIN (Lit. bei L. GROFF) nachweis und ihr Verschwinden durch Fastenkuren dabei von Bedeutung ist wie GROFF meint ist mir sehr zweifelhaft da sie schon beim chronischen Gelenkrheumatismus nicht gesetzmäßig vorkommt und bei vielen anderen Formen von gut reizgerendem I. rheumatismus ganz fehlt BUCHVARR (Z) und EISENBERG geben an daß der chronische Gelenkrheumatismus und die chronisch deformierende Arthrose am günstigsten beeinflusst werden und die chronisch deformierende Arthrose am günstigsten beeinflusst wird Bei schweren Versteifungen hilft natürlich genügend lange Ausdehnung nicht Auch BRUGGSON (Z) hat sie empfohlen auch die e Therapie nichts es sei denn durch Entlastung der Gelenke von zu hohen Körperbelastungen

Ein weiteres Indikationsgebiet sind Stomkrankheiten inklusive Phosphaturie und Gallen und Nierensteine berichtet worden Durch die Entlastung der Mineralhaushaltes wird wahrscheinlich auch die Ablagerung und Bildung neuer Steine jedenfalls während der Hungerperiode gehemmt Auch BRUGGSON (Z) hat sie empfohlen Die Diathese als solche wird natürlich wie GÜTZER mit Pech bemerkt durch Fasten nicht beseitigt

Vor der Anwendung von Hungerkuren bei akuten und chronischen Infektionskrankheiten möchte ich dringend warnen obwohl sie schon in der Antike und bis ins 19. Jahrhundert hinein zur Verwendung kamen. Die Frage ob es richtig ist daß man akut Fiebernde ihrer Appetitlosigkeit überlassen soll wird später noch erörtert.

Daß DREWES (zit. bei BUCHNER) SAUERBRUCH u. a. in einzelnen Fällen Erfolge sahen mag sein aber meist war der Hunger nicht die einzige Therapie.

Daß eine Steigerung der Abwehrkräfte durch den Hunger meines Erachtens weder wahrscheinlich gemacht noch erst recht bewiesen ist wurde schon erwähnt. Heute in der Ära von Salvarsan Sulfonamiden und Penicillin bei Geschlechtskrankheiten besonders Lues wo sie früher eine große Rolle spielten Fastenkuren zu verordnen scheint mir ein bedauerlicher Anachronismus zu sein der auch wohl heute beseitigt ist.

Ein sehr günstiges Anwendungsgebiet dagegen sind die Krankheiten des Gefäßsystems vor allem wenn sie zu Dekompensationen geführt haben.

Viele Herzkrankte vertragen nicht ein Normalgewicht. Hungern entlastet das Gefäßsystem teils mechanisch teils durch Verödung der unzähligen kleinen Gefäße des Fettgewebes und vermindert die Blutmenge. Bei Hypertonikern wird auch der Blutdruck manchmal gesenkt (WACHOLDER u. a.) Ausgesprochen wenn auch nicht nachhaltig reagieren oft die Migräne und andere spastische Gefäßzustände.

Allgemein bekannt und angewandt ist der Hunger bei Nephritiden vor allem der akuten hämorrhagischen Glomerulonephritis. G. VON NOORDFJY hat ihn zuerst empfohlen. Vor allem VOLHARD hat ihn dann bald hinterher zur großen heute allgemein anerkannten Therapie erhoben. Nach VOLHARD soll der Spasmus der Glomeruli der nach ihm in der Genese der Symptome eine große Rolle spielt durch Hungern vermindert werden. Schwere chronische Nephritiden Niereninsuffizienten und stille Uramien reagieren allerdings weniger gut. Hier kann sogar wie SCHENCK (Z) mit Recht betont der tödliche Verfall beschleunigt werden.

Bei Magendarmkrankungen zumal ulcerativer Natur kommt man wenn überhaupt nötig in der Regel mit 1—3 Fasttagen aus.

Das gleiche gilt auch für Leberkrankheiten. Hier kann sogar eine längere strenge Hungerkur Schaden bringen da sie nach den experimentellen Untersuchungen von HASUMOTO u. PICK eine vermehrte vitale Autolyse im Gefolge hat. Etwas günstiger reagieren einfache Leberschwellungen Lebercirrhosen und akute gelbe Leberatrophie bilden natürlich eine strenge Kontraindikation.

Auch Nervenkrankte hat man Fastenkuren unterzogen mit sehr wechselndem Erfolge. Am besten scheinen noch gewisse Formen der Neurasthenie und Epilepsie zu reagieren. Im letzteren Falle ist es die Acidose die günstig wirkt (TALBOT). Die Rede Eine letogene Kost mit viel Fett und wenig Kohlenhydraten hat den gleichen Effekt und kann viel länger durchgeführt werden. Über günstige Erfolge bis zur Heilung berichtet GLANTHER (Z).

Auch Geisteskrankte vor allem Schizophrenen und manisch depressives Irre sein sind früher Hungerkuren unterworfen worden wie es schmutz und wieder mit Erfolg der auf die Umstimmung zurückgeführt werden konnte. Die moderne Psychiatrie hat sich anscheinend mit dieser Frage nicht befaßt. Für Kuren in Fastensanatorien kommen solche Kranke natürlich nicht in Frage wie BUCHNER (Z) ausdrücklich feststellt.

Von anderen Indikationsgebieten seien Parodontose gewisse Hauterkrankungen wie Ekzeme Lichen planus und Ulcera cruris Asthma Vorbereitungen für Operationen und Frauenleiden genannt.

Schließlich gibt es überhaupt keine Krankheit bei der nicht Fastenkuren angewandt werden und Fastenärzte Erfolge gesehen haben wollen

Dieser kurze Überblick über die Indikationen zeigt daß Fastenkuren bei manchen Krankheiten und manchen Kranken wirklich gutes leisten und daß sie auch in Kliniken und Krankenhäusern mehr Eingang finden sollten als es bisher der Fall ist

Mindestens ebenso wichtig wie die Indikationen sind die Kontraindikationen zumal auch Todesfälle in Fastensanatorien vorkommen (vgl z B LOCHTE) Bei der Stärke des psychosomatischen Eingriffs können sie nicht streng genug gefaßt werden DEIERMANN spricht sogar von einer schweren moralischen Belastung BUCHNER (Z) nennt als Gegenanzeigen alle zehrenden Krankheitsprozesse wie die Tuberkulose den Basedow Krebs das hohe Alter sofern dies mit Schwäche und Abmagerung verknüpft ist Ferner erwähnt er schwere organische Herzleiden und will im übrigen immer nur nach körperlichen und seelischer Gesamtsituation des einzelnen Kranken seine Entscheidung treffen Im allgemeinen sollte auch hier das französische Sprichwort *au cas de doute abstiens toi* als Richtschnur dienen

GROTE (Z) und SCHENCK (Z) weisen daraufhin daß die Konstitution des Menschen oft darüber entscheidet ob die Fastenkur sich durchführen läßt und Erfolg hat Choliker und Astheniker sind weniger geeignet wie Phlegmatiker Pylmiker und athletische Typen HEYMOCHTE auch Neurotiker und Psychopathen mit überwertigen Fastenideen von der Behandlung ausschließen

So bedarf es für den gewissenhaften Arzt sehr eingehender kritischer Erwägungen bis er sich für den großen Eingriff einer langen Fastenkur entscheidet Ihr Verlauf ist streng und sorgfältig zu überwachen und jederzeit abzubrechen so bald Zweifel an der weiteren Durchführbarkeit oder deren Zweckmäßigkeit auftauchen

Da von Zeitfasten und periodischem Fasten nach GUELFA später bei Besprechung von Fettsucht und Diabetes die Rede sein wird soll hier nur die Durchführung einer langdauernden einmaligen Fastkur kurz skizziert werden

Begonnen wird zweckmäßig mit 2 Obsttagen an denen Äpfel Apfelsinen Backpflaumen und Feigen oder anderes Obst in beliebiger Menge erlaubt sind Gleichzeitig wird durch Einläufe und salinische Abführmittel (40 g Glaubersalz) so gut wie möglich der Darm entleert

Vom 3 Tag an unterbleibt dann jede Nahrungsaufnahme während der Durst je nach Bedarf und Wunsch gestillt werden darf Als Flüssigkeiten kommen Tee oder Wasser in Betracht wenn eine möglichst starke Acidose beabsichtigt wird Im anderen Falle werden verdünnte kohlenshydrathaltige Obstsaft oder kohlenshydratarmer Gemüsesaft und eventuell kleine Zuckermengen (10—15 g) gegeben

Während des Hungerns soll der Fastende sich beweg = und körperlich betätigen wie in einer Sommerfrische nur größere körperliche Anstrengungen sind zu vermeiden

Von Sondermaßnahmen sind Packungen Bäder eventuell Massage Mund und Hautpflege zu erwähnen Das tägliche Absaugen der Mandeln das sogenannte *Radern* dürfte nur sehr wenig Zweck haben da eine tiefergehende Reinigung und Entgiftung der Tonsillen dadurch nie erreicht wird Von besonderen Arzneimitteln seien zur Bekämpfung der oft sehr qualenden Peristaltik von Magen und Darm Ponopasin Buscopan Belladonal Eupico im Notfall Tinct opii (ein oder mehrmals 10—15 Tr) genannt Im übrigen erfordert die jeweilige Krankheit gegebenenfalls besondere Pharmaka doch wird von diesen mit Ausnahme von homöopathischen Mitteln in Fastensanatorien aus Prinzip der sparsamste Gebrauch gemacht



Die *Wiederernährung* das sogenannte Fastenbrechen muß sehr vorsichtig und langsam vorgenommen werden da die bisher weitgehend ruhenden Organe erst allmählich ihre früheren Aufgaben übernehmen können BUCHINGER (Z) empfiehlt folgendes Vorgehen Am 1 Tage bei Bettruhe mittags ein Apfel der sehr gut gekaut werden muß abends 1 Teller mit Kartoffelsuppe Gemüsestückchen und Krautern ohne Salz

Die folgenden Tage Obst oder Pohlkost, anschließend vegetabilische Ernährung und erst nach 4—8 Wochen annäherndes Eiweiß Andere Fastenärzte kürzen die Obst- und Rohkosttage ab und gehen rascher zur vegetabilischen Kost über anfangs in Breiform geben aber auch eher Milch und Ei

Die Speisen müssen gründlichst gekaut und durchspeichelt werden Körperbewegungen sind nach den Mahlzeiten zunächst zu vermeiden Bei dieser Art der Ernährung dauert es natürlich lange bis der Eiweißbestand des Körpers und die Kräfte sich wieder heben

Schließlich sei noch die *Einwirkung langen Hungerns auf das Allgemeinbefinden und die psychische Sphäre* kurz erörtert LEVANZIN und SCHENCK haben darüber eingehend Tagebuch geführt und BENEDICT (Z) hat bei LEVANZIN zahlreiche Sonderuntersuchungen angestellt

Es gibt zahlreiche Fastende die abgesehen von der belegten Zunge und einem üblen Geschmack und Geruch im Munde in keiner Weise gestört werden Bei vielen verschwindet auch das Hungergefühl sehr bald Gegen Ende der langen Kur stellt sich meist eine zunehmende Müdigkeit ein

Manche Kranken klagen über eine auffallende Gedächtnisschwäche Bei LEVANZIN bestand sie nicht anscheinend auch nicht bei SCHENCK (Z) Dafür litt letzterer häufig an Herzklopfen Atemnot Arbeitsunlust und Mangel an Konzentrationsfähigkeit Das Hungergefühl schwand bei ihm nur tageweise oft war er recht qualend und auch mit unangenehmen Sensationen im Bauch verbunden und verfolgte ihn oft bis in die Träume

Die geistige Leistungsfähigkeit geht im allgemeinen mit der körperlichen Hand in Hand Beide wechselten ebenso wie die Stimmungslage auch im Laufe eines Tages

Der Schlaf läßt bei vielen zu wünschen übrig Andere bekommen Kopfschmerzen und Migräneanfälle die aber später ganz ausbleiben Muskel- und Gelenkschmerzen sowie leichte anginöse und vasomotorische Beschwerden

Die dynamometrisch gemessene grobe Kraft der Hände nahm bei LEVANZIN nach der 2 Hungerwoche deutlich ab ebenso der Schwellenwert für Hautberührungen mit dem Aesthesiometer Die freie Assoziationsfähigkeit sank hier in den ersten Hungertagen ab die Assoziation auf Worte schwankte sehr Ein kontinuierliches Absinken trat erst nach der 3 Woche ein Die Pascheit mit der auf einer Schreibmaschinenstele bestimmte Buchstaben durchstrichen wurden (Durchstreichungstest) nahm schon am Ende der 1 Woche sehr erheblich zu so daß gegenüber 3 min 48 sec als Maximum zuletzt nur 53 sec für die gleiche Arbeit benötigt wurden

Am erstaunlichsten aber war bei LEVANZIN die Besserung der Sehkraft geprüft mit den SNIELLENSchen Tafeln Sie war zu Ende des Hungerns doppelt so gut wie zu Anfang

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen lassen sich natürlich nicht verallgemeinern

Da wo Störungen auf organischen oder psychischen Gebiete auftraten verschwanden sie sehr bald bei der anschließenden Auffütterung Dauerschädigungen sind nie beobachtet es sei denn daß eine alte Tuberkulose wieder reaktiviert wird was vereinzelt vorkommt

## Anhang Durstkuren

Anhangsweise seien noch die Durstkuren kurz skizziert. Sie gehören an und für sich nicht in dies Kapitel hinein, aber ihre Besprechung an dieser Stelle hat ihre historische Berechtigung, da besonders im Altertum beide Formen meist zusammen abgehandelt wurden. Beide Abstinenzformen finden sich auch heute noch kombiniert in der Hunger- und Durstbehandlung bei akuten hamorrhagischen Nephritiden, die zuerst C. von Noorden angab und dann Volhard zur anerkannten Therapie der Wahl erhob.

Hinsichtlich der Historie sei auf Günther (Z) verwiesen. Der Durst ist ein weit schwererer Eingriff in den Organismus als der Hunger. Totaler Wasserentzug kann höchstens 8—10 Tage vertragen werden. Bei Dursttieren tritt der Tod ein, wenn der Wassergehalt des Körpers eine Abnahme von 20—30% erfährt. Gleichzeitigige Nahrungszufuhr wird wegen ihres Wassergehalts und der Entstehung von Oxydationswasser weit länger vertragen. Bei Trockenkostkuren ist der Sauerstoffverbrauch nicht gesteigert, eher etwas herabgesetzt (Salomon).

Ob der Eiweißumsatz erhöht ist, wie Th. Jürgensen und Dennis es behaupteten, ist wohl noch nicht entschieden (Nordenbruch). Die Frage ist wegen der sehr stark herabgesetzten Diurese in der Durstperiode sehr schwer zu beurteilen. Eine Steigerung des Fettabbaues ist wohl sicher nicht vorhanden (Salomon). Bei einer NaCl-reichen Trockenkost tritt zur Eliminierung des Salzes ein überschüssiger Wasserverlust durch die Nieren ein (Nordenbruch). Das Kochsalz wird zum Diureticum und beschleunigt Entwässerung und Dursttod. Auf der anderen Seite kann Kochsalzarmut auch den Wasserhaushalt entlasten, da oft besonders in pathologischen Fällen die NaCl-Bilanz negativ wird und das ausgeschiedene Kochsalz einen Teil des Bindungswassers, das manchmal 100 cm<sup>3</sup> pro 1 g NaCl beträgt, mit in den Harn fortreißt. Die Wirkungen können also sehr verschieden und entgegengesetzt sein, hauptsächlich wohl in Abhängigkeit von dem jeweiligen Wasser- und Kochsalzgehalt des Körpers und lassen sich daher nicht auf einen Nenner bringen.

Das Dursten kann sowohl bei Tieren wie bei Menschen zu erheblichen Temperaturanstiegen führen. Bei Hunden wurden terminale Steigerungen bis zu 7 beobachtet. Th. Jürgensen sah bei therapeutischen Durstkuren beim Menschen Werte bis zu 39° so daß man geradezu von Durstfieber gesprochen hat. Wodurch es zu dieser Erregung der zentralen wärmeregulierenden Apparate kommt, ist noch unklar. Vielleicht hängt es mit dem Kochsalz zusammen, obwohl das Kochsalzfieber sicher etwas anderes ist.

Der Einfluß des Durstzustandes auf Blut und Gewebe ist relativ geringfügig. Isotonie und Isocytie des Blutes werden auch durch Wassereinstrom aus den Organen lange Zeit aufrechterhalten, so daß es selbst im Experiment nicht immer zu einer Bluteindickung kommt (Morawitz u. Nordenbruch). Der Reststickstoff kann erhöht sein, braucht es aber nicht.

Der Blutzucker zeigt ein wechselndes Verhalten im Gegensatz zu der im Hunger stets vorhandenen Hypoglykämie. Die Gesamtblutmenge ist meist erheblich herabgesetzt, in einem Falle von Siebeck nach nur 4-tägigem Dursten bis auf 50%.

Daß Harn- und Speichelmengen sinken und die Konzentration der festen Bestandteile steigt, im Harn bis über 1040, ist selbstverständlich.

Dursttiere zeigen zunehmende Mattigkeit, Abnahme der Freßlust, anfangs Unruhe, später Apathie und Bewegungslosigkeit, bisweilen mit Paresen.

Das absolute Dursten beim Menschen ist äußerst qualvoll, so daß es keine Durststiller gibt. Dursttodesfälle beim Menschen bei sehr langen (60—120 Std.) abgeschlossenen Transporten in großer Hitze hat Picher beschrieben. Es kam zu

Koma schwerer Hyperthermie Anurie hochgradiger Exsiccose Todesursache war cerebrales Ödem mit venöser Stauung

Das Verlangen nach Flüssigkeit kann so elementar sich auswirken daß gewalt sam am Trinken Verhinderte (Einschließen im Zimmer ohne Flüssigkeit) schon ihren Urin getrunken haben zur Dachrinne geklettert sind oder sogar Selbstmord begingen

Bei jungen Tieren und Säuglingen gibt es aus verschiedensten Gründen das gefährliche Krankheitsbild der Exsiccose das sich im wesentlichen in der eben geschilderten Weise äußert Dazu kommen noch Verminderung des Turgors von Haut Bulbi und Fontanellen sowie Tachykardien mit kleinem Herzen und niedrigem Puls Fieber ist fast regelmäßig vorhanden (Zusammenfassendes bei SCHIFF)

Die Sektionen verdursteter Tiere und Menschen zeigen weniger starke Veränderungen als solche von verhungerten Erwähnt seien venöse Stauungen Hyperämien und Hamorrhagien an inneren Organen und Gehirn Mikroskopisch wurden manchmal degenerative Veränderungen und Atrophien an den Ganglienzellen und Neurogliawucherungen gefunden

Der Hauptzweck der Durstkuren ist die Entlastung des Wasserhaushaltes Nur selten ist der Flüssigkeitsentzug ein totaler Beschränkung auf ein Viertel gilt schon als strenge Trockenkost Eine Wasserezufuhr von  $1\frac{1}{2}$  l bei 2000 Cal wird von GÜNTHER (Z) schon als eine milde Durstkur angesehen Will man das gelten lassen so machen unzählige Menschen ohne es zu wissen Durstkuren durch Meines Erachtens darf von einer Durstkur erst gesprochen werden wenn die zusätzliche Flüssigkeitszufuhr höchstens  $\frac{1}{2}$  l am Tage beträgt da die Strenge der Kur nicht nur von der Wasseraufnahme sondern auch von der Nahrungszufuhr abhängt so ist der Quotient  $\frac{\text{Calorienmenge}}{\text{Was ermenge}}$  wichtig Er beträgt bei Durstkuren 0.3—0.7 GÜNTHER (Z) gibt an daß bei einer Flüssigkeitszufuhr von  $\frac{3}{4}$  l höchstens 2000 Cal bewältigt werden können Ob das richtig ist möchte ich bezweifeln

Die Indikationsgebiete sind im großen und ganzen die gleichen wie für die Fastenkuren

Auch hier gilt daß es kaum eine Krankheit gibt bei der keine Durstkur versucht worden ist nur ist der Kreis der Durstadepten erheblich kleiner wie der der Hungeranhänger

Am besten eignen sich alle Krankheiten mit Ödemen und Ergüssen in Körperhöhlen vor allem ein großer Teil von Nieren und Herzkrankheiten Die akute hamorrhagische Nephritis bei der nach VOLHARD das Nierengewebe entspinnt wird wurde schon erwähnt über auch andere Formen von Nierenerkrankung reagieren auf einige Dursttage manchmal recht gut Der qualende Durst kann durch Cesol oder Neucosol ein Pyridinderivat manchmal mit Erfolg bekämpft werden Groß ist allerdings nach meinen Erfahrungen die Wirkung nicht

Auch Ascites und Polyserositis werden manchmal günstig beeinflusst ebenso Gelenkergüsse und chronische Arthritiden und Arthrosen bei denen SCHROTH die nach ihm benannte Kur hauptsächlich anwandte Hungerkuren scheinen hier aber im allgemeinen besser zu wirken

Trockenkost leistet auch bei Gastrectasien Gastroplosen und Erbrechen jeder Genese manchmal Gutes doch braucht es sich dabei nicht um ausgesprochene Durstkuren zu handeln

Über sehr günstige Erfahrungen mit Durstkuren bei Bronchiecctasien ja selbst Lungengangran haben STÜGER u a berichtet Dursttage sind auch zur Abschwel lung der Schleimhäute im akuten Stadium des Schnupfens empfohlen auch VOLHARD riet dazu

Bei Kreislaufleiden jeder Art besonders auch bei m. Hochdruck ist eine starke Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr oft sehr nützlich, doch brauchen es selten ausgesprochene Durstkuren zu sein.

KORNET, ÖRTTEL und SCH. EVINGER sind ihre Vorläufer gewesen.

Unter den Stoffwechselkrankheiten eignet sich manchmal das Fettsäure für Durstkuren, doch soll darauf erst später eingegangen werden.

Die Trockenkost stellt an die Nieren erhebliche Anforderungen, so daß dieser Frage jedesmal besondere Rechnung getragen werden muß. Auch wird bei konstitutiv onell Belasteten die Steigerung der Begünstigung. Ob das auch für die Thrombosenbildung gilt, wie GÜNTHER meint, ist theoretisch im Anbetracht der Neigung zur Blutverdickung bei Durstkuren möglich, scheint mir aber bisher nicht bewiesen zu sein.

Stark abgemagerte kachectische und sehr elende Menschen und Infektionskrankte soll man einer Durstkur nicht unterziehen. In übrigen gilt es, keine Kontraindikationen.

Durstkuren können in sehr verschiedener Weise durchgeführt werden. Abolut im Sinne vollger Wassereinstellung stoßen sie auf unüberwindliche Schwierigkeiten. Am bekanntesten ist vielleicht das Verfahren des schlesischen Bauernkurpfuschers SCHNORR (1800—1870), der ziemlich abhüllig alle seine Kranken seither nur unter Aufsicht [Näheres darüber bei TH. JÜRGENSEN (1866) und C. v. NOORDEN u. SALOMON (Z) S. 86 (1920)]. So besteht aus beliebigen Mengen alter Semmel, die besonders gut gekaut werden müssen, Petersgrün oder Hirsebrei eventuell 1 El. als Flüssigkeit etwas Zucker und Citronensaft, später  $\frac{1}{8}$ — $\frac{1}{4}$  l Wein.

Folgendes sehr zweckmäßiges Rezept für eine strenge Durstkur gilt für JÜRGENSEN (Z) in seiner ausführlichen Monographie, die ich unten präzisieren will.

Tabelle 39. R. p. / Durstkuren nach CH. JÜRGENSEN.

Spe	g	m g	b	m m g
Weißbrot geröstet	100	50	100	11
Butter	10	—	10	20
Zucker	20	—	20	40
Honig	—	—	2	—
Eier	—	—	—	100
Apfel gedämpft	100	—	100	00
Zwetschen gekocht	—	150	—	100
Spinat gedämpft	—	0	—	0
Gerichte	50	—	50	100
Gesamtgewicht				103
Proportionen: 4 g Eiweiß, 31,5 g Fett, 82 g Kohlenhydrate, 1600 Cal.				
Wassergehalt	0 g			

Andere Durchführungseinstellungen, die bei GÜNTHER v. NOORDEN u. SALOMON (Z) eingesehen werden können, stammen von SINGER v. NOORDEN u. SALOMON, ALKAN, KEITH u. TH. u. WHELAN.

JÜRGENSEN schätzt den Gesamtverbedarf des menschlichen Organismus auf 30 g/kg und unterscheidet 3 Hydrotypen:

Maßige Hydrotypat = 20 g Wasser pro l g (— 33% ge. Flüssigkeitsaufnahme)  
 starke = 10 g (— 50% ge. )  
 sehr starke = 10 g (— 66% ge. )

Die Wassermenge beziehen sich dabei auf die Gesamtflüssigkeit zuzuführen, nicht nur die Extraliquidität, sondern auch das in der großen Nahrung enthaltene Wasser, nicht aber das Oxydationswasser.

Unter 10 g pro Kilogramm JÜROFSEV nicht herab Eine vollige oder fast vollige Flüssigkeit entziehung kommt für von NOORDEY u SALOMON nur in Betracht wenn gleichzeitig auch jede feste Nahrung verboten ist Absolute Trockenkost ist praktisch undurchführbar

Überblickt man die Ergebnisse strenger Durstkuren auch abgesehen von der akuten hamorrhagischen Nephritis der Hauptdomäne ihrer Wirksamkeit so kann kein Zweifel sein daß ihnen ein wenn auch etwas bescheidener Platz in unserer heutigen Therapie zukommt

## Literatur

### I Zusammenfassende Darstellungen (Z)

BENEDICT F G A study of prolonged fasting Carnegie Institution of Washington Publ Nr 204 (1910) — BRÜSCH T. Der Stoffwechsel bei Hunger und Unterernährung OPPENHEIMERS Hdb Bioch 2 Aufl ~ 1 (1927) — BUCHNER O Das Heißfasten und seine Hilfsmethoden 2 Aufl Stuttgart Leipzig Hippokratesverl 1936

GLATZEL H Hunger klin Fortbildung Neue deutsche Klinik 8 Frg Bd 591 (1944) — Ernährungskrankheiten und Ernährungstherapie Handb d inneren Med 4 Aufl Bd VI/2 S 313 (1944) — GRAFF E Zur Kenntnis des Stoffwechsels im Hungerzustande Z physiol Chem 6, 21 (1910) — Die pathol Physiol des Gesamtstoff und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen München Bergmann 1903 — Der Stoffwechsel bei Anomalien der Nahrungszufuhr Handb d norm u pathol Phys 5 212 (1928) — Der Einfluß der Unter und Überernährung auf den Körperhaushalt Reale accademia d Italia Convegno di scienze fisiche matematiche e naturali 1937 Roma Accadem d Italia S 404 (1938 XVI) — GÜNTHER H Die wissenschaftlichen Grundlagen der Hunger und Durstkuren Leipzig Hirtzel 1930

JÜRGENSEV Chr Allgemeine diät Praxis Kopenhagen (1917) LANG K u O F RANKE Stoffwechsel und Ernährung S 80 Berlin Göttingen Heidelberg Springer (1901) — LANG K u R SCHÜB Die Ernährung Berlin Göttingen Heidelberg Springer (1902) — LUSA GR The elements of the Science of Nutrition 4 ed Philadelphia and London Saunders 1925

MARK H Der Wasserhaushalt des gesunden und kranken Menschen Berlin Springer 1900 — MORGULIS S Hunger und Unterernährung (deutsch) Berlin Springer 1903 — Physiol u Path d Hungerns Verh d Ges f Verd u Stoffw Krkt 8 Tag 1923 S 31 Leipzig Thieme (1929)

NOVENBERG W Pathol u Pharmacol des Wasserhaushaltes im Hdb d norm u path Phys 1<sup>er</sup> III (1926) — NOORDEY C v u H SALOMON Durstkuren im Hdb der Ernährungslehre Bd I S 862 (1920)

RUBNER M Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung S 69 Wien Deuticke 1902

SALOMON H Über Durstkuren v NOORDEYS Sammlung Klin Abb H 6 (1900) — SCHENCK F G u H E MEIER Das Fasten Stuttgart Leipzig Hippokrates Verlag 1938 —

SIEBFCK R Physiol d Wasserhaushaltes Hdb d norm u path Phys 17 III (1906)

TANNER u DEWEY zit bei BUCHNER (Z)

UHLINGER Hungerkrankheit Hungerodem Hungertuberkulose Basel (1940)

### II Einzelarbeiten

ALLAN Klin Wschr 2, 75 1923 — ALPERN D Biochem Z 134 142 (1923)

BERTHOLET Le retour à la Santé et la vie saine par le Jeune Lausanne Held 1930 — BRELING Unterernährung und Infekt Dtsch med Wschr 2<sup>er</sup> 1927 — BRÜSCH T. Dtsch m d Wschr L 01 1928

CHURCHMAN H Klin Wschr 19 ' 1296 — Münch med Wschr 1903 13 9

DENNING A Z diät u phys Ther 1 291 (1898) 2 291 (1899) — DETERMANN Jahresk f arztl Fortb H 8 17 (1925) — Verh Ges Verdäkrkh 8 III (1908) — DRUSCHKE Hippokrat 399 (1937)

EISENBERG Dtsch / Homöopathie 14 70 (1930) — EFFINGER H F KIRCH u H SCHWARZ Das Versagen des Kreislaufs dynamische u energ Ursachen Berlin Springer 1907

FERRICHS E T Virchows Arch 719 (1845)

GALFOS Apl or IV 2 — GIESE W Veröff Heeresanwes 116 11 (1944) — GUELPA La cure GUELPA Bruxelles Labraur vegetal 1913 — GROTZ L Hippokrat 100 (1936)

HAIG Harnsäure als ein Faktor bei der Entstehung von Krankheiten übersetzt von BIRCHER BENNER (1910) — HASHIMOTO u L P PICK Arch exper Path u Pharmacol

G 69 (1914) — HENNE Joetscher Med Nr 1.—14 (1934) Heilung durch Fast n u Rohstoffe  
Zurich (19 3) — ROSEMAN P De medicina morbi remedi Halle (16 3) — HOWE, M  
u HAWK J of Biol Chem 11 103 (1914) — HUFELAND Die Hungerkur J pract Heilk  
1 2 (1797)

JOHANSSON SOTTEV LÄNDERGREN u TIGERSTEDT Skand Arch Physiol 7 29 (1894) —  
JORGENSEN TH Die Schrothkur Dtsch Arch klin Med 1 196 (1866) — JUST R Fasten  
und Fastenkuren Harzburg Jan. bornverlag

KATH N EL SMITH u M WHELAN Arch Int Med 3 500 (1897) — KAYS A and  
others Sci res 163 669 (1914) — Amer J Physiol 126 163 (1914) — J Amer Med  
Assoc 13 500 (1919) — KLEINMAN u Amer J Physiol 1 3 (19 6) — J Amer  
Med 178 500 (1948) — K RYER Ditz Ber Ver Ärzte Steiermark (1863/70) — KUNDE M  
J of Metabolism Pes 3 379 (1923)

LABBE M u H SKEINER Arch des Mal Appar digest 1 631 (19 3) — LÄNDER  
GREN Skand Arch Physiol 14 167 (1903) — LERMAN VULLER WUNKE SENATOR u  
ZEWIT Vuchova Arch 131 Suppl (18 3) — LOCHTE Th M gerichtl Med ( 500 (19 3)

MAR K Z Biol 30 31 (1 94) — MELLINGHOFF K Dtsch Arch klin Med 1 333  
(1948) — MÖLLER, S Das Fasten abh d u Verjüngungsmittel Dresden Volkshyg Verla —  
MORAWITZ P u W NOXNEVERLICH Oppenh Hdb der Bioch 2 Aufl 8 (1924)

NOXNEVERLICH W Z exper Med 5 17 (19 3) — NOORDEN C V Samml klin Abh  
H 1 u Berlin (1904) — Hdb d Pathol des Stoffwechsels 1 490 (1906)

OESTEL Allgem Ther d Kreislaufstörung n Leipzig, 1884 1891

PFILGER E Pflügers Arch 7 190 (1842) 10 31 (18 3) — Teleologische Mechanik in der  
Lebens Natur Bonn Cohen 1874 — FRATZSCH Z Biol 9 141 (1897)

PICHTER C Press med 3 194 — PICTER I F Dtsch med Wschr 19 1907 —

RODER Die Pödemethode Hannover Wdenschaft bei Buchholz (Z) — PRAYEN M Z  
Biol 10 541 (1893)

SATERNBERG F Münch med Wschr 1900 1904 — SCHIFF E Das Exkretoseproblem  
Frg inn Med 3 619 (19 3) — SCHWEYTER u BURZI Die Fettsäure Wien (1894) —  
SIEBERG P V rh. dtsch Ges inn Med 379 (19 3) — BINGER C Dtsch med Wschr  
11 2401 — Ther Monatsh 1914 3 9 — SKORCZAKSKI Z physik u diät Tier 10  
609 (1911)

SARAIHARA Inst of Nutr Review 1 96 (19 5) (japanisch) — TALBOT J Amer Med  
Assoc 81 91 (1924) — TIGERSTEDT C Das Fasten vom physiol standpunkt betrachtet  
Finska Lak sällsk Hdb 33 (19 1) — ref von Yippo Congr Zbl 14 161 (19 1)

IMBER P Ther Gegenw 1 1 1919

LYNNOW P Hungertypus (1868) — VORR C Z Biol 51 147 (1901) — Hermanns  
Handb d Phys 6 88 (1881) — VOLLMAR F Hdb d inn Med 3 Aufl Bd VI 1 1917  
(1931)

WACHROLDER K Vortr. Ernährung und Wehrmacht Berlin (1942) — WENDT G v  
Oppenl Handb d Bioch m 2 Aufl 9 5 06 (19 3) — WITSCHE K Pflügers Arch 11 18.  
(1 8) — WUNDERLICH C A Hdb d Path u Ther 1 (1849)

## II Die chronische Unterernährung (Trockene Dystrophie)

Während die völlige Nahrungsentziehung vorwiegend von theoretischem Inter-  
esse ist und praktisch nur für den sehr beschränkten Kreis der Fastenkuren in  
Betracht kommt, hat langwierige Ernährung mit einer unzureichenden Nahrung  
größte aktuelle Bedeutung. Sie war jahrelang das Problem Nr 1 für das gesamte  
deutsche Volk und in immer vermindertem Maße auch für manche andere

Die Unterernährung zerfällt in 2 Hauptgruppen: eine allgemeine quantitativ  
calorische Unterernährung, in der die Gesamtnahrung in allen ihren einzelnen  
Teilen mehr oder weniger stark herabgesetzt ist und in eine qualitative Form, bei  
der zwar der Brennwert der Nahrung ausreichend ist, aber ein oder mehrere  
wichtige Nährstoffe gar nicht oder ungenügend vertreten sind. Die 1. Gruppe ist  
die weitaus größere und praktisch wichtigere.

Eine Unterernährung fällt erst dann ins Gewicht, wenn sie längere Zeit mindestens  
einige Monate dauert, da erst dann ihre Folgen in die Erscheinung treten und phy-  
siologisch-ärztliche Bedeutung erlangen. Kurzfristige Nahrungsreduktion pflicht

im allgemeinen keine tiefgreifenden Änderungen im Organismus herbeizuführen und wird rasch ausgeglichen. Man unterscheidet

- 1 eine allgemeine quantitativ calorische chronische Unterernährung
- 2 eine qualitative nicht calorische Unterernährung

Eine allgemeine Unterernährung liegt dann vor, wenn die im Kapitel über die Zusammensetzung der normalen Kost genannten Mengen an Calorien Eiweiß Kohlenhydraten Fett Mineralstoffen Spurenelementen und Vitaminen die genannten Minimalzahlen unter Berücksichtigung entsprechender Zuschläge für den jeweiligen Bedarf unterschritten werden. Führend ist die Calorienzufuhr, denn bei einer annähernd gleichmäßigen, zusammengesetzten Kost stehen die anderen Nährstoffe im allgemeinen in gleicher Relation zu ihr, doch können animalisches Eiweiß Fett und Vitamine Sonderwege gehen. Die wichtigsten Minimalzahlen für die Hauptnährstoffe seien nochmals angeführt: Für körperlich nicht arbeitende Menschen 2400 Calorien 1 g Eiweiß pro kg und 40–50 g Fett täglich. Je nach körperlicher Arbeit kommen die auf 8–26 genannten Zuschläge hinzu. Der Restbedarf wird fast immer durch Kohlenhydrate gedeckt.

Der Grad der Unterversorgung der Nahrung wird gewöhnlich der Einfachheit halber nach ihrem Gehalt an nutzbaren Calorien orientiert, was nicht exakt ist, weil die Sonderaufgaben der einzelnen Nährstoffe dabei nicht genügend berücksichtigt werden. Es ist daher für Fragen der Volksernährung nötig, mindestens auch Angaben über Eiweiß- und Fettgehalt anzufügen.

## 1 Zuversichtliche Unterernährung bei Gesunden

Hungerknotens d. h. Ernährung weit unter dem Bedarf hat es zu fast allen Zeiten und bei fast allen Völkern gegeben. Die wohl furchtbarste in Deutschland herrschte während des Dreißigjährigen Krieges und kurz hinterher. Alles nur Elend wie Mausopfer. Selbst menschliche Leichen wurden damals verschlungen, wie ein Bericht über einen Menschenfresser 1635 in Saarbrücken berichtet (KULSCHEN).

Auch später noch war die Nahrung wesentlich knapper als vor dem zweiten Weltkrieg, wie folgender Vergleich von DRUMMOND für die Schulkinder des 153 gegründeten Christ Hospitals in England 1704 gegenüber 1929 zeigt (Tab. 40).

Tabello 40 Vergleich der Zusammensetzung der Schulkinderkost 1704 und 1929 in England

Nahrungszusammensetzung	1704 g	1929 g
Eiweiß	39	93
Kohlenhydrate	188	394
Fett	26	100
Calorien	1900	2930
Davon Calorien in Bier	750	—

Unsere Generation hat schon zweimal eine lange Periode hochgradiger Unterernährung erlebt. Die erste betraf die letzten Jahre des ersten Weltkriegs und hinterher. Besonders hat damals die Verluste in der Zivilbevölkerung durch die damalige

Hungerblockade mit 562796 Menschen bis Ende 1918 berechnet. Schon im Kriegsjahr blieben sie kaum hinter den Verlusten an der Front zurück.

Folgende verschiedenen Angaben der Literatur, besonders von V. TISHA (7) und LOWY (8) sind entnommene Zahlen sollen über Grad Entwicklung und Abklingen der damaligen Unterernährung orientieren. Dabei ist zu bedenken, daß das Vergleichsmaterial im einheitliches war und alle Statistiken besonders des halb vorsichtig beurteilt werden müssen.

Tabelle 41 Durchschnittliche Nahrungszufuhr in den Jahren 1931—37 pro Kopf der deutschen Bevölkerung oder größerer Gruppen von ihnen

	1931/32	1932	1937	1931/32	1930 4. Quart. d. n.	1931	1933	1934	1935	1936	1937
	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g	g
Eiweiß	100	66,5	(33,9)	6,4	68	36	58,3	59	68,8	74,6	77,3
davon animalisches	50	46,0	—	6	—	41,8	41,8 <sup>0</sup>	47,1 <sup>0</sup>	47,0 <sup>0</sup>	6	59,9
Fett	60	—	7—10	27,0	(66 <sup>7</sup> )	40,9	78 <sup>0</sup>	84,2	94,0	106	114,6
Kohlenhydrate	500	—	71	—	31	355	381	344	374	400	392
Calorien	3000	277 (1900)	(191)	2136 (1300)	3	2011	2510	2448	2618	3000	2977

Die eingeklammerten Zahlen beziehen sich auf Durchschnittszahlen in einzelnen Großstädten wie Berlin Hamburg München usw.

Diese Zahlen zeigen daß im ersten Weltkriege eine Eiweißunterernährung von 33 bis 66% eine Fettunterernährung von etwa 25—70% bestanden haben. Am schlimmsten war sie in den Großstädten mit viel Industrie und schlechter landwirtschaftlicher Versorgung. Bemerkenswert und wichtig ist die sehr langsame Besserung so daß der Vorkriegszustand erst 8 Jahre nach Kriegsende erreicht werden konnte.

Nach den damaligen Erfahrungen war damit zu rechnen daß aus der weit stärkeren Unterernährung nach dem zweiten Weltkriege heraus die Angleichung an normale Verhältnisse mindestens auch 8 Jahre dauern würde. Tatsächlich aber war sie schon nach 4 Jahren zu Ende. Für 1936 betrug die tägliche Nahrung nach dem Durchschnitt der zumeist voneinander differierenden Werte von v. D. DECKERT und H. A. SCHWFOIGERT 84,9 g Eiweiß davon 45,9 g animalisches 10,3 g Fett 378,7 g Kohlenhydrate und 2086 Cal je Kopf der Bevölkerung. Für Groß Hamburg waren die Zahlen annähernd die gleichen (90 g Eiweiß davon 50 g animalisches 12,0 g Fett 355 g Kohlenhydrate mit 3000 Cal). Das Statistische Reichsamt gab für 1933 bis 1937 etwas höhere Zahlen an.

Über die rationierte Kost im 1. Winter (1939/40) des zweiten Weltkrieges gab folgende instruktive Tabelle 42 von BURGER [(2) S. 670] Auskunft.

Tabelle 42 Brennstoff der Kriegskost wie sie den verschiedenen Berufsgruppen der deutschen Bevölkerung pro Tag zur Verfügung steht (nach BURGER)

	Jed. m. w. b. h. e. h. i. t. h. d. m. s. t. 1. on Okt. 1. 1933 (eig. n. Unt. a. h. p. g.)	E. L. a. g. u. n. d. h. t. b. e. i. t. ü. b. e. 20 J. h. e. i. h. i. t.	E. i. S. i. z. u. b. t. e. i. n. e. o. J. b. r. e. r. h. i. l. t.	E. i. s. h. w. r. a. t. b. i. t. ü. b. e. o. J. h. u. s. i. t.
		nach m. i. t. d. m. M. 1941 (b. e. i. t. h. d. e. r. t. b. e. i. von S. u. d. m. i. t. L. k. u. f. f. e. r. n. i. d. A. n. g. b. a. d. e. r. E. r. n. ä. h. r. u. n. g. m. i. t. L. e. i. p. i. g.)		
Gesamt calorien	39 (summa- risch verbrannt)	zusätzlich 241 gesamt 280	zusätzlich 730 gesamt 309	zusätzlich 158 gesamt 391
Eiweiß	69,1 g (analysiert)	zusätzlich 6,3 g gesamt 75,4 g	zusätzlich 21,0 g gesamt 90,6 g	zusätzlich 33,0 g gesamt 102,1 g
Fett	52,3 g (analysiert)	zusätzlich 5,0 g gesamt 57,3 g	zusätzlich 6,8 g gesamt 59,1 g	zusätzlich 78,9 g gesamt 130,3 g
Kohlenhydrate	3,3 g (analysiert)	zusätzlich 41,0 g gesamt 394,0 g	zusätzlich 96,0 g gesamt 449,0 g	zusätzlich 16,1 g gesamt 199,1 g



Diese Kost wurde zu 96% ausgenutzt. Wenn man bedenkt, daß damals manche Lebensmittel vor allem Gemüse und Obst und z. T. auch Kartoffeln nicht bewirtschaftet wurden, so war jedenfalls bis 1941 die Kost für Normalverbraucher und Schwerarbeiter annähernd ausreichend für Schwerstarbeiter wohl schon ungenügend.

Einen ungefähren Anhaltspunkt für den Grad der Unterernährung in den Jahren 1945—48 geben die 1 artenmäßig gelieferten Lebensmittelrationen für den erwachsenen Normalverbraucher. Dabei ist allerdings zu bedenken, daß diese nicht immer voll geliefert wurden. Insbesondere war das nicht beim Fisch, Käse und Eiern der Fall, zumal in kleinen Städten und ländlichen Bezirken. Tab. 43 bringt die täglichen Lebensmittelrationen für den erwachsenen Normalverbraucher in 3—5 Einzelperioden der Jahre 1945—48 hinsichtlich Calorien, Gesamteiweiß, animalischem Eiweiß und Fett pro Tag.

Tabelle 43 *Tagliche Lebensmittelration auf Karten für den erwachsenen Normalverbraucher in Bayern in den Jahren 1945—1948*

	75 Periode vom 30. 4.— 17. 5. 1945	80 Periode vom 17. 9.— 14. 10. 1945	8 Periode vom 1. 11.— 9. 1. 1945	8 Periode vom 4. 2.— 3. 3. 1946	80 Periode vom 7. 5.— 3. 6. 1946
Calorien	1371 Cal	1194 Cal	1590 5 Cal	1609 8 Cal	1163 5 Cal
Eiweiß im ganzen	69 1 g	56 0 g	51 1 g	58 1 g	40 0 g
davon animalisches	15 4 g	13 1 g	10 4 g	9 2 g	11 1 g
Fett	19 6 g	16 8 g	16 6 g	17 1 g	22 0 g
	93 Periode vom 16. 9.— 13. 10. 1946	95 Periode vom 9. 1. 1946— 5. 1. 1947	99 Periode vom 3. 2.— 30. 3. 1947	100 Periode vom 31. 3.— 4. 1947	101 Periode vom 8. 4.— 5. 5. 1947
Calorien	1252 6 Cal	1614 8 Cal	1290 7 Cal	1490 3 Cal	1093 5 Cal
Eiweiß im ganzen	36 0 g	59 3 g	40 6 g	50 0 g	31 6 g
davon animalisches	14 1 g	17 9 g	9 3 g	9 6 g	9 3 g
Fett	15 3 g	12 4 g	9 1 g	10 2 g	9 1 g
	105 Periode vom 14. 9.— 11. 10. 1947	109 Periode vom 1. 1. 1947— 4. 1. 1948	110 Periode vom 5. 1.— 1. 2. 1948	111 Periode vom 9. 1948	
Calorien	1438 7 Cal	1401 2 Cal	1351 2 Cal	1248 5 Cal	
Eiweiß im ganzen	46 5 g	42 9 g	37 2 g	35 6 g	
davon animalisches	9 2 g	5 7 g	3 6 g	5 3 g	
Fett	8 4 g	6 5 g	3 4 g	3 6 g	
	11 Periode vom 1. 3.— 31. 3. 1948	114 Periode vom 1. 1948	116 Periode im Juli 1948	117 Periode vom August 1948	
Calorien	1324 0 Cal	1176 0 Cal	1676 0 Cal	1799 0 Cal	
Eiweiß im ganzen	33 9 g	28 7 g	41 1 g	46 3 g	
davon animalisches	3 8 g	4 1 g	6 0 g	8 4 g	
Fett	6 7 g	15 9 g	23 7 g	21 6 g	

Die Unterlagen und Berechnungen verdanke ich z. T. dem Würzburger Ernährungsamt B: größtenteils habe ich die Berechnungen selbst durchgeführt. Säuglinge erhielten entsprechend kleinere, stillende Frauen, Kinder und Jugendliche sowie körperliche Arbeiter entsprechend z. T. wesentlich größere Rationen.

Die Zuteilungen schwankten sehr erheblich, was mit dem Bestreben zusammenhängt, besonders ungünstige Monate mit etwas günstigeren auszugleichen. In der 75—114 Periode schwankten die Zahlen für die Calorien zwischen 1025 5 Cal minimal, 1614 8 Cal maximal, die Gesamteiweißmenge zwischen 28 7 und 69 1 g.

die Mengen an animalischem Eiweiß zwischen 39 und 179 g die Fettwerte zwischen 34 und 220 g. Der Tiefpunkt der Unterernährung wurde im Mai Juni 1948 erreicht, von da gehen die Zahlen für sämtliche Nahrungsstoffe wieder stark aufwärts.

Tab. 44 bringt zum besseren Überblick und zum Vergleich die Durchschnittszahlen für 1935 1936 1939 1945 1946 1947 und 1948 (I. Halbjahr).

Tabelle 44 Durchschnittswerte für die Lebensmittelrationen für den erwachsenen Normalverbraucher vor dem zweiten Weltkrieg und in den Nachkriegsjahren des zweiten Weltkrieges

Nahrung	1935 (Gesamt)	1936 (Britonen)	1939 (Britonen)	1945 (Briten)	1946 (Briten)	1947 (Briten)	1948/ I. Halbjahr
Calorien	3070 Cal	966 Cal	2399 Cal	1380 Cal	1410 Cal	1345 Cal	1274 Cal
Eiweißmenge	77 g	84 g	69 g	58 g	36 g	40 g	38 g
davon							
animalisch	—	45 g	—	16 g	13 g	8 g	4 g
Fettmenge	109 g	100 g	52 g	17 g	16 g	8 g	4 g

Die calorische Unterernährung betrug mithin im I. Halbjahr 1948 immer noch 50% für das Gesamteiweiß den gleichen Betrag für das animalische Eiweiß und es sogar 90% für das Fett sogar 93%.

Bei den Zahlen der Nachkriegsjahre ist zu bedenken, daß die Calorien zum großen Teile Papiercalorien waren, d. h. ein Teil der Calorien wurde gar nicht geliefert, ein anderer Teil amtlich viel zu hoch angesetzt. ASCHOFF hat in einem Artikel „Auf den Hund gekommen“ in der *Göttinger Universitätszeitung* darauf hingewiesen, daß z. B. in der 102. Periode in der britischen Zone dem Normalverbraucher amtlich 9317 Cal. de facto aber nur 8183 Cal. zustanden. Analysen von HARMSEN am Hygienischen Institut in Hamburg ergaben, daß statt überhaupt 963 Cal. nur 855 Cal. dem Normalverbraucher gegeben wurden. Auch in späteren Perioden betrug die Differenz der tatsächlichen gegenüber den Papiercalorien bis zu 140 Cal. täglich.

Die tatsächliche calorische Unterernährung war also um mindestens 10% stärker als sie in den angeführten Tabellen verzeichnet ist. Noch im I. Halbjahr 1948 betrug sie mindestens 50% gegenüber dem Minimalbedarf. Ein sehr wertvolles Bild von dem Grade der Unterernährung in der englischen Zone geben die Untersuchungen des Department of experimental Medicine zu Cambridge unter Leitung von McCANCE über die Verhältnisse im Ruhrgebiet von Juni 1946 bis Januar 1949. Ähnliche Berichte liegen über die Unterernährung in Holland und Griechenland (VALEORAS) und vor allem die erschütterndsten aus Polen vor (APPELBAUM).

Angesichts dieser langandauernden enormen Unterernährung erhebt sich die Frage, wie es möglich gewesen ist, daß wir noch am Leben geblieben sind.

LEHMANN hat sie zu beantworten versucht. Er geht davon aus, daß der Mindestbedarf für einen mäßig arbeitenden Mann von 70 kg 1800 Brutto oder 1670 Netto Calorien beträgt und daß ihm in seinem Körper 36 000 Cal. an Fettreserven zur Verfügung stehen. Er berechnet daraus ein Defizit von 875 000 Cal.

Dieser Bedarf wird gedeckt durch Gewebseinschmelzung	zu 41%
Der Grundumsatz erfordert 213 000 Cal	= 24 0%
Die Verdauungsarbeit erfordert 33 000 Cal	= 3 8%
Die körperliche Arbeit erfordert 60 000 Cal	= 7 0%
	= 38 9%

Für Einsparungen an Bewegungen werden 400 000 Cal. = 45 8% berechnet, so daß 38 9% + 45 8% = 84 7% gedeckt erscheinen. Natürlich handelt es sich bei

allen diesen Zahlen nur um grobe Schätzungen die aber eher zu hoch als zu niedrig angesetzt sind

Es bleibt aber noch ein Rest von 15-3% der wohl nur dadurch zu erklären ist daß jeder sich irgendwie noch zusätzliche Calorien verschaffte um nicht zu verhungern Von der Rationierung waren außer der teuren Hefe im wesentlichen Gemüse und Obst ausgenommen

CRANI u. BADONI hat in der Zeitschrift 'Die Wandlung' auf Grund einer Umfrage bei 76 Haushalten mit 817 Personen aller Berufe in Frankfurt a. M. festgestellt daß die zusätzliche Beschaffung von Lebensmitteln auf legalem semi und illegalem Wege etwa 10% der Markenrationen oder etwa 130 Extracalorien täglich betrug Auch von anderer Seite liegen ähnliche Schätzungen vor meist gehen sie allerdings auf 200—250 Cal. CRAMER zitiert nicht mit Unrecht die Behauptung von VICTOR GOLLANCZ in seinem bekannten Buche 'In darkest (er) many The black market keeps people alive'

Die angeführten Zahlen sind wohl für Deutschland noch Maximalzahlen da sowohl in der englischen Zone [2 Halbjahr 1945 1040 Cal. (JONES)] bis zur Vereinigung mit der amerikanischen sowie vor allem in der französischen und sowjetischen Zone die Rationen für Normalverbraucher zweifellos viel tiefer gelegen haben doch sind mir genauere Zahlen nicht bekannt Die Belieferung der Karten war dort auch weit schlechter und unregelmäßiger so daß selbst die Kenntnis der Karten für die tatsächliche Zufuhr nur sehr bedingten Wert hatte Leidlich versorgt waren im Ostsektor anscheinend nur die Inhaber der Karten 1 und 2 Ein Vergleich der Lebensmittelversorgung in der letzten Hungerzeit mit den Rationen im ersten Weltkriege und hinterher ist nicht ohne weiteres möglich da die in Tab. 41 angeführten Zahlen sich auf den Gesamtverbrauch die in Tab. 43 u. 44 zusammengestellten aber nur auf die Zuweisung für Normalverbraucher beziehen Trotzdem dürfte es wohl keinem Zweifel unterliegen daß die letzte Unterernährung zum mindesten im größten Teile Deutschlands erheblich hochgradiger und anhaltender war als die frühere

## 2 Unterernährung bei Kranken

Unterernährung ist aber nicht nur Folge elementarer kriegerischer und wirtschaftlicher Katastrophen sondern findet sich auch bei vielen Krankheiten sei es daß sie in der Natur dieser Leiden liegen oder daß wir sie aus therapeutischen Gründen herbeiführen Man kann sagen daß nahezu alle Anomalien in der somatischen und psychischen Sphäre und erst recht das Endstadium der meisten tödlich verlaufenden Krankheiten eine Unterernährung im Gefolge haben wenn die Kranken sich selbst überlassen sind und eine raffinierte Diät sie nicht hintanzuhalten vermag Am frühesten und stärksten pflegt sie bei Infektionskrankheiten bösartig u. Geschwulsten Störungen des Digestionsapparates Herz- und Niereninsuffizienzen sowie gewissen organischen Nervenerkrankungen und psychischen Erkrankungen (schweren Hysterien Depressionen Stuporen usw.) aufzutreten Die Ursache der Unterernährung ist in diesen Fällen in letzter Linie immer ein für den Bedarf zu geringer Appetit das gilt im Prinzip auch für die sogenannte endogene Mager sucht Besonders deletär wirkt sich dieser Appetitmangel auf den Ernährungszustand aus bei den Krankheiten die wie W. Bazedow fieberhafte Infektionen Leukämie und maligne Tumoren zu einem gegenüber der Norm gesteigerten Stoffwechsel führen

Eine besondere Manifestation der Unterernährung wird als Cachexie bezeichnet (vgl. dazu E. GRAWITZ) Das schon in den Aphorismen des HIPPOKRATES vorkommende Wort bedeutet zunächst einfach 'schlechter Zustand' aus κακος

(= schlecht) und *εγω* (= ich verhalte mich) hergeleitet. PLATO stellt ihm die Euxia den guten Zustand gegenüber. Eine genaue Definition für Kachexie zu geben ist vorläufig unmöglich, da es keine eindeutigen exakt faßbaren Kriterien gibt. Insbesondere ist noch umstritten, ob hier besondere Eigentümlichkeiten der Unterernährung vorliegen. Sicher liegen keine quantitativen Beziehungen zur Unterernährung vor, denn selbst hohe Grade von Abmagerung waponieren nicht notwendig als Kachexie während andererseits manchmal schon ein Zustand bei maäßigen Gewichtsverlusten als solche übereinstimmend angesprochen wird. Am wenigsten wird wohl bei der unklaren Stellung des eme zehrende zum Fortschritt unter Kachexie den Stempel verstehen den eine zehrende zum Fortschritt neigende Erkrankung vor allem Tuberkulose und maligne Tumoren dem Aussehen und der Gesamthaltung solcher Kranken aufdrückt (GRAVE). Im Vordergrund stehen außer mehr oder weniger starker Abmagerung, Blässe, herabgesetzter Gewebsturgor, Schlaffheit der Züge der Körperhaltung und der Bewegungen. Sicher ist, daß solche Kranke schließlich betragen manchmal beim Tode nur wenige Prozente denn die Gewichtsdefizite betragen nicht erwehren der Unterernährung fehlen. Auch ich kann mich des Eindrucks nicht erwehren, daß hier ein gewisses deletäres Agens mit im Spiele ist, das tiefer in die Funktionen des Körpers als in seine Stoffbestände eingreift. Der Tod solcher Kranker ist uns zumal da wo er nicht primär auf Kreislaufschwäche beruht, vorläufig noch ein Rätsel. Von den Krankheiten die eine Unterernährung als therapeutische Maßnahme erfordern wie die absolute oder relative Fettsucht wird später noch das Pedo sein. Im ganzen ist es der Kreis von Leiden, die auch für eine Fastenkur in Betracht kommen (v. J. 197).

### 3 Der Stoffwechsel bei der chronischen Unterernährung

Der Stoffwechsel beider chronischen Unterernährung unterliegt in vielen Punkten den gleichen Gesetzen wie der Umsatz im absoluten Hunger, der in der Regel 8—10 maximal 14 Wochen durchgeführt werden kann. Da der Organismus seinen Bedarf nur  $z$  T aus der Nahrung entnehmen kann, muß er die Defizite aus eigener Körpersubstanz decken. Die Unterernährung ist mithin ein partieller protrahierter Hungerzustand, aber gerade die chronische Dauer ermöglicht es dem Körper, sich dem pathologischen Zustand möglichst anzupassen. Daß das häufig wenn auch nicht immer der Fall ist, zeigten schon zahlreiche ältere Untersuchungen [lat. bei E. GRAVE (Z) 1923] beim Menschen. Besonders eindrucksvoll wurde es aber bewiesen durch die umfassenden Untersuchungen an unterernährten Studenten von BEVEDICT u. MITARB. sowie ZWITZ u. LOEWY in ihren Selbstversuchen während der Hungerzeit der letzten Jahre des ersten Weltkrieges.

Tab. 45 bringt die Ergebnisse der Versuche von BEVEDICT u. MITARB. an 12 gesunden amerikanischen Studenten, die sich freiwillig vom 30. September 1917 bis 3. Februar 1918 einer  $z$  T sehr erheblichen Einschränkung der Nahrung (zeitweise bis 1400 Cal bei einem Bedarf von 3200—3600 Cal) unterwarfen. Ganz lichenlos sind die Beobachtungen allerdings nicht, da sonntags die jungen Leute essen durften, was sie wollten und zweimal mehrmals Unterbrechungen mit freigeählter Kost eintraten. Der Wert der mühevollen Untersuchungen wird dadurch aber nicht wesentlich beeinträchtigt.

Tabelle 4. Unterraum Ernährung bei chronischer Unterernährung

V a e s o n	Anfang Gewicht 30.10.77	Gewicht am Ende 3.10.78	Gesamt Gewicht Verlust	Calorien pro Tag	Calorien pro Tag	Calorien pro Tag	Calorien pro Tag	Calorien pro Tag	Calorien pro Tag	Calorien pro Tag	Calorien pro Tag	Calorien pro Tag	Calorien pro Tag
1	618	544	130	1481	1471	1471	216	471	777	1748	83	14	
2	798	693	130	1708	1400	1400	216	471	874	1748	83	14	
3	690	61	109	1818	1400	1400	216	471	846	1748	83	14	
4	(810)												
5	1917												
6	713	630	116	1818	1400	1400	216	471	846	1748	83	14	
7	689	610	87	1608	1400	1400	216	471	846	1748	83	14	
8	698	606	119	1818	1400	1400	216	471	846	1748	83	14	
9	633	678	90	1608	1400	1400	216	471	846	1748	83	14	
10	693	613	111	1608	1400	1400	216	471	846	1748	83	14	
11	643	691	81	1608	1400	1400	216	471	846	1748	83	14	
12	63	7	109	(1734)	1400	1400	216	471	846	1748	83	14	
13	(1310)												
14	1917												
15	93	1	74	1400	1400	1400	216	471	846	1748	83	14	
16	68	583	111	1608	1400	1400	216	471	846	1748	83	14	
17													
18													
19													
20													
21													
22													
23													
24													
25													
26													
27													
28													
29													
30													
31													
32													
33													
34													
35													
36													
37													
38													
39													
40													
41													
42													
43													
44													
45													
46													
47													
48													
49													
50													
51													
52													
53													
54													
55													
56													
57													
58													
59													
60													
61													
62													
63													
64													
65													
66													
67													
68													
69													
70													
71													
72													
73													
74													
75													
76													
77													
78													
79													
80													
81													
82													
83													
84													
85													
86													
87													
88													
89													
90													
91													
92													
93													
94													
95													
96													
97													
98													
99													
100													

1 en 1 ngen

13

1

12

10

9

8

7

6

5

4

3

2

1

0

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

-

Da 1 on ent's 3ler n' r  
auch kam, and d e Anfange  
w ta beid r'z nung des  
re hn t n t m ge

Da 4pe wegen K ankho t  
am 13 12 den Versu ab  
bre emulte sind b 12 46  
a e ung des D re schu tad e  
Zah n n ht n Dietra b'ge  
zogen 8 1 ett re Tag 6 10  
ren oh bef nd na

# Der Stoffwechsel bei der chronischen Unterernährung

Die Gewichtsverluste betrugen im Durchschnitt 10%. Die wichtigsten Resultate bringen die Spalten 7 und 8. Es sank die Calorienproduktion pro Kilogramm im Durchschnitt von 2,2 Cal bei normaler Ernährung auf 2,1 Cal am Ende der Unterernährung d. h. um 18% bezogen auf die Oberfläche (Spalte 9 u. 10) sogar um 22% ab. Sieht man die Zahlen im einzelnen durch, so fehlt die Abnahme nur in 1 Fall (bei Con.) in dem die Zahlen die gleichen blieben.

Um dem Einwande zu begegnen, daß vielleicht der N-Bestand des Körpers auf die Gewichtseinheit bezogen in gleichem Maße abnahm, hat Lusk für den Teil der Studenten, welcher die letzten 3 Wochen nur 1375 Cal täglich aß, in folgender Tab. 46 die Abnahmen von Körpergewicht, Grundumsatz und Körper N in der letzten Spalte einander gegenübergestellt.

Tab. 46 Einfluß der Unterernährung auf Oxydationen, Gewicht und Eiweißbestand nach Benedict Lusk

Grundumsatz in Calorien	1. 430 Cal	Am Ende eine 3 wöch. Unterernährung mit 1375 Cal	Abnahme in
Calorien pro qm Tag	2,2	1,93	- 2,0%
Calorien pro m <sup>2</sup> Oberfläche	87,0	20,4	- 40,0%
Körpergewicht in kg	69 kg	64,0	- 7,0%
Körper N in g	370 g	334 kg	- 6,6%
		197,0 g	- 3,0%

Bei einer Abnahme des Grundumsatzes von 32% absolut und 20 bzw. 27% relativ bezogen auf Gewicht und Körperoberfläche hat der Organismus nur 32% seines Eiweißbestandes eingebüßt.

Nach diesen Berechnungen kann es keinem Zweifel unterliegen, daß das atmende Protoplasma selbst seine Oxydationen erheblich eingeschränkt hat. Es kommt also auch bei chronischer Unterernährung in gleicher Weise zu einer Anpassung der Verbrennungen wie beim Hunger und dielordt (vgl. S. 181) angestellten Erwägungen gelten in vollem Umfang auch hier.

Eine ähnliche Gruppenuntersuchung wurde 1944/45 von A. Keys & Simonson u. Mitarb. durchgeführt, das sogenannte Minnesotaexperiment.

Voraus ging eine starke Überernährung mit 5000 Cal. Die Unterernährung betrug 1800 Cal. Der Versuch dauerte 24 Wochen und war nicht wie bei Benedict u. Mitarb. durch tägliche freigelegte Kost unterbrochen. Die folgende Tabelle der Darstellung von I. A. P. & KF. (Z) S. 70) entnommen bringt die wichtigsten Ergebnisse.

Tab. 47 Ergebnisse des Minnesotaexperimentes

Zeit seit Beginn	Abnahme des Grundumsatzes pro qm Tag	Abnahme des Grundumsatzes pro m <sup>2</sup> Oberfläche	Abnahme des Grundumsatzes pro kg Körpergewicht	Abnahme des Grundumsatzes pro m <sup>2</sup> Oberfläche
1. 4 Wochen	- 1,0%	- 32,5%	- 0,5	- 20,3
4. 4 Wochen	- 1,4%	- 33,3%	- 0,5	- 20,3

Auch in diesem Experimente war das Abnehmen des Grundumsatzes um 17,3% stärker als die Gewichtsabnahme und 20,3% stärker bezogen auf die Einheit der Körpergewichte bzw. der Oberfläche im wesentlichen also die gleichen Resultate wie bei Benedict u. Mitarb.

Nach 9 Monaten mußte der Versuch abgebrochen werden, da die Versuchspersonen zu schlapp und elend wurden.

Interessant ist, daß die amerikanischen Versuchspersonen schon bei einer Kost versagten, die weit über dem Niveau der Hungerkost der Nachkriegsjahre in Deutschland lag. Es läßt sich schwer sagen, ob dieser Unterschied auf die voraus

gegangene starke Überernährung und dadurch erschwerte Anpassung zurück zuführen ist

Auch in der Schweiz (vgl. FLEISCH) wurden 1946 Massenversuche mit Unterernährung angestellt. Bei 2160 Cal trat noch kein Gewichtsverlust ein, das war erst bei 1860 Cal der Fall. Als dann wieder zu 2160 Cal übergegangen wurde kam es zu erheblichen Gewichtsgewinnen.

ZUNTZ und LOEWY haben Jahrzehnte hindurch fortlaufend Grundumsatz und Gewicht bei sich kontrolliert und mit ganz geringen Schwankungen konstant befunden. Die Kriegsunterernährung brachte dann bei ZUNTZ einen Gewichtsverlust von 5 kg und eine Einschränkung der Verbrennungen (pro Quadratmeter Körperoberfläche) von 7,5—10%. Von besonderem Interesse sind die Verhältnisse bei LOEWY. Auch er erlitt eine Gewichtsabnahme von zunächst 8,5% wobei die Oxydationen pro Quadratmeter Oberfläche bis maximal 17,3% absanken. Dann wurde das Gewicht um weitere 6 kg reduziert. Gleichzeitig stiegen aber die Verbrennungen unter starker Steigerung des Eiweißumsatzes wieder bis zu den älteren Normalwerten an. Die Unterernährung ist also hier in ein 2. gefährliches Stadium eingetreten, das dem *pramortalen Eiweißmangel* bei Tieren entspricht. Durch eine sofort einsetzende reichliche Ernährung (200 g Butter) konnte der bedrohliche Zustand dann bald beseitigt werden. Merkwürdigerweise haben LOEWY u. ZUNTZ sowie ihnen sich anschließend MOROULIS (Z) auf Grund eigener Untersuchungen das Absinken der Verbrennungen auf die Einheit von Kilogramm und Quadratmeter Körperoberfläche auf eine relativ stärkere Abnahme der Zellsubstanz zurückgeführt, eine unhaltbare Ansicht, wie schon ein Blick auf LUSKs Tabelle 47 zeigt.

Diese Anpassung an Unterernährung tritt nicht immer ein. GRAFE vermißte sie in mehreren ganz schweren Fällen mit Untergewichten von 23,7—35,4 kg bei 1,46—1,51 m Größe [(Z 1) S 134]. Im extremsten Falle einer Hysterie mit dauerndem Erbrechen und einem Untergewicht von über 50% (23,7 kg bei 1,48 m Länge) betrug die Calorienproduktion 49,6 Cal/kg in einem 31/2 stündigen Respirationskammerversuche. Wenn auch für ein so exzessives Untergewicht keine normalen Vergleichszahlen zur Verfügung stehen, so liegt hier sicherlich eher ein erhöhter als ein erniedrigter Wert vor. Da früher und spätere Untersuchungen bei dieser Kranken nicht vorgenommen waren und wurden, so läßt sich nicht sicher entscheiden, ob diese Kranke nicht vielleicht wie LOEWY im 2. pramortalen Stadium der Unterernährung sich befunden hat, was ich für das wahrscheinlichste halte. Erhöhte Werte werden auch bei Kindern, besonders atrophischen Säuglingen gefunden [RUBNER u. HEUBNER, SCHLOSSMANN, BENE DICT u. TALBOT u. a. Lit. bei BEVEDICT u. TALBOT und E. GRAFE (Z)].

Aus den letzten Unterernährungsjahren, die zu diesen ganzen Fragen besonders wertvolle Beiträge lieferten, liegen sehr zahlreiche Beobachtungen vor (Lit. bis 1950) und umfassende eigene Untersuchungen von HARTMAN, VERTENS und POLA. Untersucht wurde von den verschiedensten Autoren (HEILMEYER, REIN, WACH, HOLDER, KALLER u. RELLER, BANSI u. a.) der Grundumsatz, der meist deutlich erniedrigt war. Er ging bei Gesunden nie über — 30%, hinunter bei Hungerkranken aus Kriegsgefangenschaft aber bis — 48% (KALLER u. RELLER). Dabei war bemerkenswert, daß sehr starke Erniedrigungen auch ohne nennenswerte Gewichtsabnahme vorkamen, besonders bei den besser sich adaptierenden Frauen. Hyperthyreoseverdächtige Frauen wiesen nach FREY einen Mittelwert von — 13% gegenüber nur — 5% bei Männern auf.

Für Würzburg mit einer Nahrungsmittelversorgung, die wegen seiner umgebenden großen Landwirtschaft nicht so katastrophal schlecht war wie in den Großstädten und in der französischen Zone, ließen sich erhebliche Senkungen nicht nachweisen.

Immerhin waren die Stoffwechselsteigerungen beim M Basedow im Durchschnitt erheblich geringer als in Zeiten einer normalen Ernährung. Die respiratorischen Quotienten liegen in methodisch einwandfreien Untersuchungen stets über den Hungernoten aber selten über 0.75. BENEDICT u Vitarb fanden nur einmal Werte unter 0.7 (0.69). Da meist genügend Kohlenhydrate in der im übrigen unzureichenden Nahrung vorhanden sind kam es nur ausnahmsweise zu einer Acidose. Eine solche tritt erst ein wenn die Kohlenhydratzufuhr unter  $10^{\circ}$  des Calorienbedarfs sinkt (ZELLER) was selbst bei Unterernährten nur selten der Fall ist.

Besonderes Interesse beansprucht der von sehr vielen Autoren immer wieder untersuchte Eiweißstoffwechsel. Hier tritt die Spartenendenz des chronisch unterernährten Organismus fast noch stärker in die Erscheinung als beim Gesamtstoffwechsel. Die individuellen Unterschiede sind allerdings sehr erheblich.

Es lassen sich im Verlaufe der Unterernährung sowohl beim Menschen als auch beim Tiere 3 verschiedene Stadien voneinander unterscheiden. Im 1. ist der Eiweißumsatz beherrschend vom Verhalten des Gesamtstoffwechsels d. h. der Größe der Gesamtcalorenzufuhr. In der Regel zu N Verlusten so kommt es ganz unabhängig von der Eiweißzufuhr in der Regel zu N Verlusten. Zu dieser Zeit ist die Größe des Eiweißumsatzes der feinste Indicator dafür ob die Nahrung calorisch ausreichend ist. Ausnahmen gibt es hier fast nur vereinzelt bei der Fettleibigkeit. Haben die Eiweißschmelzungen eine gewisse Höhe erreicht so beginnt das 2. Stadium. Hier löst sich der Eiweißstoffwechsel aus dem Zusammenhange mit dem Gesamtstoffwechsel und nun abnorm niedrig und ein N Gleichgewicht armung des Körpers an lebendigem Protoplasma ihm diktiert. (GRAFE (Z) 9 144). Der Eiweißumsatz wird nun abnorm niedrig und ein N Gleichgewicht unter Umständen sogar N Ansätze treten schon bei einer calorisch unzureichenden Kost ein. Im 3. Stadium steigen die Eiweißverbrennungen von neuem kontinuierlich und oft sehr erheblich an. Anfangs lassen sich die Eiweißverluste noch durch Steigerung der Gesamtcalorenzufuhr ausgleichen. Später gelingt das nicht mehr und es kommt zum unaufhaltsamen primären Eiweißzerfall.

Das 1. Stadium ist das weitaus wichtigste und häufigste. Das 2. setzt nur bei sehr langer und sehr starker Unterernährung ein. Das 3. ist beim Menschen nur ganz vereinzelt und nur in seinem 1. Abschnitt untersucht worden. HIRSCHFELD machte anscheinend als erster die Feststellung daß calorische Unterernährung zur Eiweißschmelzung führt ohne allerdings daß calorische zu kennen. Werden aus einer calorisch ausreichenden Kost einige Hundert Calorien in Form von Kohlenhydraten fortgenommen so kommt es bei un

veränderter Eiweißmenge sehr rasch zu einer zunehmend negativen N Bilanz. Hier gilt streng die Forderung von PUGNAZ daß der Eiweißumsatz nur im Rahmen des Gesamtumsatzes betrachtet werden soll.

Bei den zahlreichen Versuchspersonen von JARVIS mit einem Durchschnittsgewicht von 62.5 kg führten 1600 Bruttocalorien mit 60.5 g Eiweiß zu einer Gewichtsabnahme von 0.28 kg und einer Eiweißschmelzung von 11.77 = 1.95 g pro Tag. Dabei betrug der Eiweißumsatz in Respirationsversuchen nur 1400 Cal. Erst eine Zulage von 200 Cal in Kohlenhydraten stellte das N Gleichgewicht auf 9.7 g an. Je niedriger der Eiweißbestand um so kleiner sind in der Regel die zu seiner Aufrechterhaltung nötigen Eiweißzufuhren.

Auffallend stark differierten in den Studentenversuchen von BENEDICT u Mit arth die Zahlen für die N Verluste im ganzen (vgl. Tab. 45 Spalte 11) und bei rechnet pro Tag (Spalte 13). Sie schwankten während der Versuchzeit zwischen 48.6 und 202.5 g Gesamtverlust und 0.62 und 4.09 g für den täglichen N Verlust. Auch die einzelnen täglichen N Bilanzen zeigten sehr große Schwankungen was



nicht mit der wechselnden Calorien und Eiweißzufuhr zusammenhängt. Nur in einem Falle (bei Tom) waren in Einzelperioden deutlich positive Bilanzen vorhanden. Tom trat schon mit einem Untergewicht von 16,5 kg in den Versuch ein und verlor nur 7,4%. Er war offenbar der einzige, der schon das 2. Stadium der Unterernährung erreicht hatte. Stoffwechselversuche von BAXI aus der Hungerzeit ergaben, daß bei allen Kostformen unter 2000 Cal und 70 g Eiweiß stets eine Eiweißschmelzung stattfindet. Ein N Gleichgewicht wurde erst bei 2000 bis 2300 Cal und 80–90 g Eiweiß ein N Ansatz bei über 2300 Cal und 90–100 g Eiweiß also erstaunlich hohen Werten erzielt.

Bei besonders hochgradig unterernährten Kranken ist schon seit FR. MÜLLER (1859) und KLEMPERER (1889) bekannt, daß sie selbst bei völlig ungenügender Calorienzufuhr nur wenig Körperprotein einschmelzen und manchmal sogar ansetzen. Ein Kranker von FR. MÜLLER mit 32 kg vermochte bei einer Calorienzufuhr von 765 Cal und 7,602 g N noch 1,7 g N zu retinieren (weitere Beispiele bei GRAFE). Diese Kranken gehörten sicher dem 2. Stadium an. Auf die besonderen Verhältnisse bei der Ödemkrankheit, die nicht notwendig mit schwerster Unterernährung einherzugehen braucht, wird zweckmäßig erst später (S. 221) eingegangen. Auch Fett suchtige können manchmal trotz Unterernährung ihren Eiweißbestand erhalten.

Der Übergang vom 1. zum 2. Stadium der Unterernährung geht allmählich vor sich, indem bei gleichbleibender Unterernährung mit Calorien und Eiweiß die täglichen N Verluste immer mehr abinken bis zum Gleichgewichte oder zum Ansatz. Der Zeitpunkt, an dem der Neutalpunkt erreicht wird, ist individuell sehr verschieden und hängt der Hauptsache nach wohl vom Fett- und Eiweißbestande des Körpers ab.

In dieses 2. Stadium gehören auch die N Ansätze in der Rekoneszenz nach schweren hochfieberigen Infektionskrankheiten, besonders Typhus und ungenügende Ernährung (vgl. FR. MÜLLER SYFASOVICH a.).

Ferner seien die Untersuchungen von H. VON HOESSLY an unterernährten Kriegsgefangenen des ersten Weltkrieges erwähnt. Er sah bei 1744 Cal und 60 g Rohprotein eine N Retention von 12,6 g in 7 Tagen bei weiter sinkendem Körpergewicht. Bei 1928 Cal und 92 g Rohprotein sogar einen N Ansatz von 42 g.

O. KESTNER fand bei unterernährten Hamburgern (40–45 kg) 1919 im Eppendorfer Krankenhaus schon bei 1400 Cal und 9,4 g N Retentionen bis zu 6,8 g/Tag.

Das 3. Stadium mit erneutem Anstieg des N Umsatzes bei gleichzeitiger Steigerung der Gesamtoxydationen ist meines Wissens bisher nur 2mal beschrieben, und zwar aus ZUNTZ' Laboratorium.

Das eine Mal handelte es sich um den schon erwähnten Selbstversuch von LOEWY in seinem 2. Teil. Hier verlor er bei einer Calorienzufuhr von 1500–1400 Cal und 7–8 g resorbiertem N täglich 12,6–16,5 g N und befand sich demnach im Stadium des prämortalen Eiweißzerfalls, aber glücklicherweise noch im reversiblen Anfangsteil, denn eine Butterzulage von 200 g drückte die N Ausscheidung im Harn auf 9,34 g herab.

Ähnlich liegen die Dinge wahrscheinlich bei dem Hunde von ZUNTZ MORGAN u. DIKOW, der vorher nach 10 monatelanger Unterernährung fast 50% seines Gewichtes eingebüßt hatte. Leider sind aber die Bestimmungen der N Bilanz lückenhaft.

Systematische Untersuchungen über den Kohlenhydratstoffwechsel bei Unterernährten machte kürzlich GILZOW. Er fand sehr häufig abnorm tiefe Blutzuckerwerte und bei hoh Belastung diabetische Kurven, allerdings ohne Glykosurie. Tatsächlich gibt es auch einen Hungerdiabetes.

Der Fettgehalt im Serum hochgradig Unterernährter ist um etwa 60% von 690 mg % auf 427 mg % herabgesetzt.

Das Verhalten des *Lipidstoffwechsels* bei der Unterernährung ist bisher lediglich im Blute untersucht worden. Dabei ergab sich die merkwürdige Tatsache daß der Cholesteringehalt weder im ganzen noch in seinen einzelnen Komponenten sicher herabgesetzt ist während das Lecithin sowohl im Vollblut wie im Serum etwa um 40—50 % (244 bzw 147 mg % gegenüber 350 bzw 202 mg %) vermindert ist (DONHARDT u WODSACH). Hinsichtlich des Cholesterins ist die Frage aber wohl noch nicht spruchreif da SCHETTLER u SCHWIDT THOMÉ in jahrelangen Vergleichsversuchen doch eine deutliche Abnahme fanden die bei Männern ausgesprochenener als bei Frauen. Auch der *Magnesiumgehalt* (MELLINGHOFF) sowie der *Fermenthalt* [Kathepsin und Pepsin (VERTEV)] sind deutlich vermindert. Der Einfluß der *Nahrungsaufnahme auf den Stoffwechsel* des Unterernährten soll erst im Abschnitt über die Behandlung der Unterernährung und die sogenannten Mastkuren besprochen werden.

Dagegen muß an dieser Stelle noch auf die *Wirkung der Muskelarbeit* kurz eingegangen werden da sie für die Beurteilung der Leistungsfähigkeit Unterernährter praktisch von einer gewissen Bedeutung ist. SCHNYDER sah bei einem abgemagerten Typhusrekoneszenten nach 3wöchigem Training noch einen bedeutend größeren Stoff- und Kraftverbrauch bei gleicher Arbeit als 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> Monate später. Bei SYZANSKY'S *Rekonvaleszenten* war am JAQUERSCHEN Steigapparat der Kraftaufwand um 20—50 % größer als in der Norm der Nutzeffekt besserte sich aber bei Wiederholung.

Überraschend war das Resultat bei LOEWY der unter der Kriegskost besonders gelitten hatte. Zur gleichen Arbeitsleistung (Bergaufmarschieren auf einer Treibahn) benötigte er trotz höheren Alters die gleiche Calorienproduktion wie 22 Jahre früher bei normaler Ernährung. ZUNTZ u LOEWY erklären das wohl nicht ganz ausreichend mit der etwas anderen Versuchsanordnung. In den Arbeitsversuchen (Horizontalmarsche von 18—25 km bei ungünstigsten klimatischen Verhältnissen) an 3 jungen unterernährten Medizinern von JANSKY und ILZHOFER fiel die außerordentlich lange Nachwirkung der Muskelanstrengung auf die Oxydationen auf während der Eiweißumsatz sich kaum änderte.

Wieder anders war das Ergebnis der Arbeitsversuche bei BEVEDICTS unter ernährten Studenten. Hier wurde der Verbrauch für die gleiche Arbeitsleistung (10 km Gehen in der Treitmühle) mit zunehmender Unterernährung im Durchschnitt immer geringer. Dabei ist allerdings zu bedenken daß die jungen Leute während der Unterernährung dauernd in sportlicher Übung blieben und daß die Arbeitsleistung relativ leicht und kurz war so daß der den Nutzeffekt ver schlechternde Ermüdungsfaktor kaum eine Rolle spielte. Die Verbesserung hängt wohl mit dem Verlust an Körpergewicht und der dadurch geringeren Abnahme der bei der Arbeit in Bewegung gesetzten Masse zusammen. Im übrigen war das Ergebnis nicht bei allen Studenten das gleiche. Ein Beweis wie stark individuelle und konstitutionelle Reaktionsweisen vor allem hinsichtlich Muskelökonomie und Ermüdbarkeit auch hier eine Auschlag gebende Rolle spielen. Weitere Angaben über die Arbeitsfähigkeit bei Unterernährung finden sich bei KRAUT sowie KRAUT u LEHMANN.

Was soll man nun aus diesen allerdings sehr wenigen widersprechenden Versuchsergebnissen schließen? Meines Erachtens zweierlei: erstens daß die Versuche unter so verschiedenen inneren und äußeren Bedingungen stattfanden daß sie kaum miteinander verglichen werden können und zweitens daß der individuelle Faktor hier stärker ins Gewicht fällt als auf vielen anderen Gebieten des Stoffwechsels so daß strenge Gesetzmäßigkeiten nicht vorliegen. In keinem der bisherigen Versuche handelte es sich um langdauernde schwerste Arbeit wie sie etwa im Bergbau oder von Landwirten in der Ernte geleistet wird.

Sie liefern daher zu der aktuellen Frage in welchem Umfange die Leistungsfähigkeit von Schwerarbeitern durch Unterernährung herabgesetzt wird leider keinen erheblichen brauchbaren Beitrag

Im allgemeinen wurde in der Unterernährungszeit nach dem zweiten Weltkriege von berufener Seite die Vinderung der Arbeitsleistung im Bergbau und anderen ähnlich anstrengenden Betrieben auf etwa 40% geschätzt doch scheint es mir sehr fraglich ob daran allein die Unterernährung schuld ist Dafür war die Zahl anderer in Betracht kommender Faktoren viel zu groß

#### 4 Anderweitige Auswirkungen der chronischen Unterernährung

Der Stoffwechsel ist bei seiner zentralen Bedeutung für den Organismus naturgemäß das wichtigste Gebiet auf dem die chronische Unterernährung sich äußert Ebenso selbstverständlich ist es aber auch daß sie kein einziges Organsystem und seine Leistungen unberührt und ungeschädigt läßt und daß sie sich auch in besonderer Weise auf Krankheiten auswirken kann

Als Hungerodem kann sie eine besondere noch keineswegs restlos geklarte Krankheitsform annehmen

Die Zahl der Arbeiten über Unterernährung besonders deutscher Autoren beträgt weit über 300 und ist kaum noch zu überblicken Sie betreffen in erster Linie die Heimkehrer aus russischer Kriegsgefangenschaft und Kz Lagern daneben aber waren in den ersten Nachkriegsjahren des zweiten Weltkrieges auch weite Teile der nicht zu diesen Kategorien gehörenden deutschen Bevölkerungskreise betroffen besonders in den Großstädten (vorab Hamburg und Berlin) ferner in der Ostzone Ausgezeichnete Monographien mit großem eigenen Beobachtungsgut haben BANTERNING sowie HOTTINGER GSELL u Mitarb (Schweiz) 1948 herausgegeben Letztere bringen auch eine Geschichte der Hungerkrankheit seit den Tagen von Moses

Über ein besonders großes Beobachtungsmaterial von 12 156 Fällen verfügen SCHÖN u Mitarb Hier finden sich auch Literaturzusammenstellungen über einen großen Teil der bis 1950 erschienenen Arbeiten auf die im einzelnen verwiesen werden muß Meist decken sie sich in ihren Ergebnissen Bei den von SCHÖN u Mitarb untersuchten Personen handelte es sich in  $\frac{2}{3}$  der Fälle um die sogenannte trockene Inanition im Rest um Ödemkranke Die darüber veröffentlichten großen eingehenden Arbeiten der Göttinger Klinik befassen sich mit dem klinischen Bilde der Unterernährung (SCHÖN u HARTMAN) mit dem bereits besprochenen Grundumsatz (GOBEL HARTMAN MERTENS) den Serumweißveränderungen Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit TAKATA Reaktion WELTMAN chem Coagulationsbande und Cadmiumsulfatreaktion (HARTMAN MERTENS u POLA) dem Mangel an Verdauungsfermenten und der Bedeutung der Serumweiße für den Fermentschwund (FUHRMAN HARTMAN MERTENS u POLA) Alle diese einschlägigen Fragen nebst früherer Literatur sind hier erschöpfend behandelt und sind in ihren Ergebnissen in T der folgenden Darstellung zugrunde gelegt

Den erschütterndsten Beitrag zur Frage der Hungerkrankheit liefert die in Deutschland anscheinend weitgehend unbekannte Monographie von APFELBAUM (1946)<sup>1</sup> über die Hungersnot im Warschauer Ghetto 1942 Sie umfaßt allein 43 000 Hungertodesfälle (!) von denen 3659 näher bearbeitet sind Interessant sind die Angaben daß in dieser furchtbaren Zeit außer Typhus und Tuberkulose andere Infektionskrankheiten kaum vorgekommen sind und daß diese wenn vorhanden wesentlich leichter verliefen als sonst Der Rheumatismus verschwand ganz und ausgesprochene Avitaminosen kamen nicht zur Beobachtung

<sup>1</sup> referiert II of Amer Med. Ass 140 36 (1949)

# 6 Das klinische Bild der sog. trockenen Unterernährung

Die wichtigste und allgemeinste Folge einer chronischen Unterernährung ist die Gewichtsabnahme.

Die Feststellung einer solchen Unterernährung und ihrer Stärke bietet im allgemeinen keine Schwierigkeiten, da das Normalgewicht sich leicht errechnen läßt am einfachsten wie MORITZ u. a. es vorschlugen, aus der Größe, indem von der in Zentimetern ausgedruckten Länge 100 abgezogen werden und der Differenz in kg als Normalgewicht gilt, oder besser und richtiger unter Berücksichtigung des Brustumfanges nach der Formel von BORNHARDT

$$\text{Normalgewicht} = \frac{\text{Körperlänge}^2 \times \text{mittlerer Brustumfang}}{100}$$

Die Formel ist bei Massenuntersuchungen in der amerikanischen Armee festgestellt. Sehr zweckmäßig ist auch die folgende Tabelle von BRUGSCH sowie von NOORDEY-SALOVY, empfohlene Tabelle von GARTNER, doch gibt sie nach meiner Erfahrung für Körperlängen über 180 cm zu hohe Werte. Bei Kombinationen mit Wasserretentionen versagt natürlich die Gewichtsbestimmung. Vollig hier geht oft jede annähernde Schätzung fehl, meist in dem Sinne, daß nach Beseitigung des überschüssigen Wassers die Unterernährung sich als viel stärker erweist als vorher vermutet war. Die Normalgewichtsberechnung mit Hilfe des sogenannten Pothrennders wird meist abgelehnt und kommt höchstens für einen Altersbericht zwischen 9 und 29 Jahren in Betracht (Naheres bei LANGE u. RANKI (Z) S. 64).

Man sieht, daß die Werte der Tabelle bei mittleren Körperlängen (etwa 150–180 cm) gut mit den Formelberechnungen übereinstimmen, während sie bei

Tabelle 49. Tabelle zur Bestimmung des Normalgewichtes von GARTNER

Körpergröße m	Körpergewicht		Körperlänge cm	Körpergewicht	
	Männlich kg	Frau kg		Männlich kg	Frau kg
143			40.7		
144			41.5		
145			42.4		
146			43.3		
147			44.2		
148			45.1		
149			46.0		
150			46.9		
151	48.1		47.8		
152	49.0		48.8		
153	50.0		49.8		
154	51.0		50.3		
155	52.0		51.8		
156	53.0		52.8		
157	54.0		53.8		
158	55.1		54.8		
159	56.1		55.8		
160	57.3		56.8		
161	58.4		57.8		
162	59.5		58.9		
163	60.6		60.0		
164	61.7		61.1		
165	62.8		62.1		
166	63.8		63.3		
167	64.0		64.4		
168	65		65.6		
169	66.6		66.9		
170	68.8		68.0		
171	70.0				
172	71.2				
173	72.5				
174			173		
175			174		
176			175		
177			176		
178			177		
179			178		
180			179		
181			180		
182			181		
183			182		
184			183		
185			184		
186			185		
187			186		
188			187		
189			188		
190			189		
191			190		
192			191		
193			192		
194			193		
195			194		
196			195		
197			196		
198			197		
199			198		
200			199		
			200		

sehr geringer und namentlich bei sehr großer Körperlänge ziemlich stark davon abweichen. Die Zahlen beziehen sich auf Nachtgewicht nüchtern nach Entleerung von Blase und Mastdarm. Wenn man die Leute vollbekleidet mit entleerten Taschen und ohne Straßenuberkleider wiegt, so sind von dem ermittelten Gewicht abzuziehen bei Männern im Sommer 3–4 kg, im Winter 4–5 kg, bei Frauen im Sommer 2–3 kg, im Winter 3–4 kg.

Zweckmäßig lassen sich drei Grade von Abmagerung unterscheiden:

geringe Magerkeit (Magerkeit I Grades)	bei Mangelgewicht von	10–20%
mittlere	( II )	, 20–30%
starke	( III )	mehr als 30%

Mitte 1948 durften nach Schätzungen der Gesundheitsämter und anderen Angaben mindestens 10% der deutschen Bevölkerung der Gruppe II angehört haben. Für das in der Ernährung noch einigermaßen günstig gestellte Würzburg mit seinen 64300 Einwohnern betrug ihre Zahl 0,9% im Okt. 1947, im April 1948 aber bereits 7%. In die Gruppe III gehörten wohl höchstens 5%.

Nach Untersuchungen einer USA-Regierungskommission von Spezialisten zur Ausarbeitung des Marshallplanes 1946 unter Staatssekretär Vorhees betrug in Westdeutschland der Gewichtsrückgang für die männliche Bevölkerung im Alter zwischen 20–30 Jahren — 10,8% (von 66,6 kg auf 59,4 kg). Im Frühjahr 1949 war sie zum Stillstande gekommen. Die amerikanischen Untersucher gingen dabei von der irrtümlichen Annahme aus, daß der Normalverbraucher damals 1800 Cal erhielt. Tatsächlich waren es damals aber auf harten nur 1275 Cal.

In dem großen Beobachtungsmaterial von 12156 deutschen Kriegsgefangenen betrug das Durchschnittsgewicht 58 kg bei 1,72 m Größe. Das entspricht einem Untergewicht von — 18,5% oder nach Ausschaltung der Ödemkranken — 20 bis — 22%. In vielen Fällen waren die Gewichtsverluste wesentlich höher, bis zu — 44% als Maximum.

Die klinischen Erscheinungsformen der Unterernährung sind außerordentlich charakteristisch und wohl bekannt.

Der mehr oder weniger weitgehende Schwund des Fettpolsters und die Abnahme der Muskulatur verändern Gestalt und Gesicht, zumal da wo gleichzeitig Wasserverluste bestehen, oft in hochgradiger Weise. Runde Formen werden scharf und eckig. Überall zeichnen sich durch die schlaffe, dünne Haut die Knochen ab. Wangen und Augenhöhlen sinken ein. Die Gesichtszüge werden schlaff, der Blick mude und melancholisch. Eine fast immer vorhandene Anämie entfarbt Wangen und Schleimhäute. Die Muskulatur ist schlaff und hängt am Gesäß in Falten herunter. Die Haut hat ihren normalen Turgor verloren, ist schlaff, dünn, welk und faltig. In 10,6% kommt es zu Hyperkeratosen mit lamellosen Verhornungen. Infolge des oft hochgradigen Mangels an Seife wurde sie auch nicht genügend gereinigt und gepflegt, sodaß sie zu Blutungen, Rhasaden, Dermatitis und Dermatosen aller Art neigte. Die Haare werden frühzeitig grau und fallen vermehrt aus. Nach BERTRAM nahmen die eitrigen Erkrankungen der Haut (Pyodermien, Furunkel, Karbunkel, Panaritien usw.) um das Zehnfache septische Allgemeinfunktionen um etwa das Dreifache zu.

Eine der häufigsten und allgemeinsten Begleiterscheinungen der chronischen Unterernährung ist die Anämie. Nach L. HEILMEYER u. a. sanken in den Hungerjahren die Hämoglobinzahlen im Durchschnitt um 10–15% ab. Die Anzahl der Erythrocyten hat nicht in gleichem Maße abgenommen, so daß ein erniedrigter Farbindex wie bei den meisten sekundären Anämien resultierte. Frauen waren im allgemeinen stärker betroffen als Männer. Ursache ist sowohl Erweiß wie Eisenmangel. Die früher fast ganz verschwundene Chlorose tauchte

wieder auf. Nach HEILMEYER trat auch die perniciöse Anämie häufiger in die Erscheinung als vor dem Kriege, was aber von anderer Seite bestritten wird. Im weißen Blutbilde ist eine Verschiebung nach der Seite der Lymphocyten eingetreten, doch ist diese nicht diagnostisch zu werten, weil eine Abnahme der polynuclearen Leukocyten im Laufe der letzten Jahre in allen Ländern auch bei guter Ernährung beobachtet wurde (HEILMEYER). Bei der Unterernährung scheint sie nur häufiger und ausgesprochener als sonst zu sein. Hyperglobulien sah man seltener.

Hinsichtlich der Verhältnisse beim Knochenmark sei auf die Arbeit von F. TÖNNERHOFF sowie die neueste zusammenfassende Darstellung von L. HEILMEYER u. BROEMANN verwiesen.

Interessanter als die morphologischen Verhältnisse im Blute ist die chemische Zusammensetzung der Blutflüssigkeit. Von dem Verhalten des Blutzuckers war schon die Rede (vgl. vor allem GÜLZOW).

Wichtiger sind die Verhältnisse hinsichtlich Menge und Zusammensetzung der Eiweißkörper (Zusammenfassendes in der ausgezeichneten Monographie von F. WIRTHMANN u. Ch. WUNDERLEY), da die Unterernährung, ja erster Linie ein Eiweißmangel ist. Untersuchungen bei 230 Unterernährten der Scho-schen Klinik in Göttingen von HARTMAN u. WITTE'S POLA zeigen, daß die Gesamtmenge des Serumweißes in der Regel wenn auch durchaus nicht immer vermindert ist, während die Globulinmenge normal oder erhöht ist.

Wie aus der meist erhöhten Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten hervorgeht, ist das Fibrinogen relativ oder absolut vermehrt.

Bei den Globulinen ist die  $\alpha$ - und  $\beta$ -Fraktion häufiger die  $\gamma$ -Fraktion seltener vermehrt. Die chemische Struktur der Plasmaproteide hinichtlich des Gehalts an einzelnen Aminosäuren hat sich geändert (HEKKE u. IENKENS, FRUMER, GÜLZOW u. SCHLICHT), indem die Mengen an erogenen Aminosäuren geringer wurden, besonders an Cystin und Arginin, während Tyrosin und Tryptophan eher vermehrt sind (GÜLZOW u. SCHLICHT).

Den Mineralstoffgehalt des Blutes bei Hungerkrankten untersuchte MELLINGHOF. Der Serumkaliumgehalt erwies sich als normal, im Vollblute als erniedrigt. Der Serumcalciumgehalt lag tiefer. Der Kalium-Calciumquotient war fast immer erhöht. Als Ausdruck eines allgemeinen Magnesiummangels und einen dadurch bedingten negativen Magnesiumbalanz findet man auch bei der em. Mineral oft eine Senkung des Blutspiegels.

Auch der Cholesteringehalt des Serums ist meist herabgesetzt (SCHITTLER u. SCHINDT, THOMA).

Die Körpertemperatur ist normal oder erniedrigt, doch sind außer bei alten Leuten Werte unter  $35-36^{\circ}\text{C}$  rectal selten. Infolge der herabgesetzten Vitalität und Widerstandsfähigkeit kommt es häufiger zu Anginen und Katarrhen. Auch die Pneumonien sind erheblich häufiger geworden und neigen weit mehr als früher zu Komplikationen wie Pleuritis und Empyem. Typische lobare Formen traten viel seltener auf. Die Fieberkurven verlaufen vor allem bei älteren Leuten oft anders, weniger widerstandsfähigen Organismus und was auf Mangel an Nährstoffen sehr oft schwerer. Über die Zahl der Todesfälle und vor allem des unterernährten und weniger widerstandsfähigen Organismus und was auf Konto der modernen sehr wirksamen Therapie mit Sulfonamiden und vor allem der Antibiotika zu setzen ist. Über die Zahl der Todesfälle bei den Hungerpneumonien fehlen meines Wissens größere Statistiken.

Entgegen allen Erwartungen und Befürchtungen sind wir von großen Seuchen damals weitgehend verschont geblieben, vor allem von dem furchtbaren Virengengel Influenza der 1917—1920 ungeheures Opfer forderte. Die Zahl der Todesfälle wurde damals in Deutschland auf 196000 geschätzt. Die Grippeepidemie 1952/53 war zwar weit verbreitet, aber gutartig und traf Menschen in wieder annähernd normalem Ernährungszustande.

Natürlich waren hin und wieder in den verschiedensten Landstrichen kleinere Epidemien von Typhus, Kinderlähmung, Schlammeiher usw. aufgetreten, aber sie blieben meist eng umgrenzt und erloschen rasch. Großer war nur die Typhus- und Flecktyphusepidemie in Berlin und Norddeutschland nach Einmarsch der Russen. Sie umfaßte nach mit zugegangenen mündlichen Mitteilungen tausende von Fällen allein in Mecklenburg. Sie war nach einigen Monaten im wesentlichen abgeklungen. Die gefürchtete Ruhr ist fast ganz ausgeblieben, dagegen starben im Sommer 1945 viele Kinder an schweren Enteritiden, deren Ursache nicht ganz klar war.

Bei dem Ausbleiben von größeren Epidemien läßt sich natürlich schwer entscheiden, ob die allgemeine Widerstandsfähigkeit doch größer gewesen ist als allgemein angenommen, oder ob es, was ich eher glauben mochte, ein sehr glücklicher Zufall war, daß die Virulenz der Hauptseuchenerreger in diesen Hungerjahren nur eine sehr geringe war.

Einer Seuche hat die Unterernährung ebenso wie im ersten Weltkriege gewaltigen Vorschub geleistet, nämlich der Tuberkulose. Sie hat nicht nur quantitativ in einem in einzelnen Ländern sehr verschiedenen Maß, aber im ganzen etwa Vierfachen des Friedensstandes zugenommen, sondern sie hat vielfach auch qualitativ ihren Charakter gegenüber dem Frieden geändert, indem die bosartigen, exudativen Formen und akuten und perakuten Verlaufsarten wie im ersten Weltkriege prozentual hoher beteiligt waren als früher.

Wie wirkte sich die allgemeine chronische Unterernährung an den einzelnen Organsystemen aus?

Beginnen wir mit dem besonders häufig betroffenen Verdauungsanal. Es ist kein Zweifel, daß Anginen und Katarrhe, ja selbst einfache Erhaltungen zugenommen hatten, wenn es darüber natürlich auch keine Statistiken gibt. Caries, Gingivitiden und Parodontosen sind wie jedem Zahnarzt bekannt häufiger gewesen. Sie sind natürlich nicht allein der Unterernährung zur Last zu legen. Auch die Zahnpflege hatte sehr gelitten, ebenso wie die Aufmerksamkeit, die die Menschen beginnenden Zahnerkrankungen zuwenden.

Hinsichtlich des Magens stand die Herabsetzung der Pepsin-Salzsäureproduktion im Vordergrund. Nicht nur waren Hyperaciditäten seltener geworden, sondern es ist auch bei sonst ganz Gesunden gehäuft zu Achromen gekommen, die zum Teil einen histaminrefraktären Charakter annahmen, so daß BURGER mit PERETZ von einer Afermentie gesprochen hat. BANSI fand unter 100 Fällen 51 mal Anacidität, davon 20 mal ein histaminrefraktäres Verhalten.

Die Magenentleerung war beschleunigt (SCHUBOWITZ u. SCHWARTZ). Röntgenuntersuchungen, vor allem von BERLING, ergaben häufiger pathologische Befunde am Colon, besonders im Sinne einer Atonie, doch waren sie sehr wechselnd und uncharakteristisch.

Unter diesen Umständen ist es leicht verständlich, daß die *Ulcers ventriculi* und *duodeni*, die in den ersten Kriegsjahren zugenommen hatten, seltener geworden waren, wenn dies auch noch nicht durch größere Statistiken zu belegen ist. Das gleiche gilt wohl auch für die Gastritis. Die geringeren Anforderungen, welche die unzureichende Kost an den Magen stellte, mögen dabei mitgewirkt haben. Magenblutungen sollen zugenommen haben.

Auch das *Magenkarzinom* scheint zurückgegangen zu sein allerdings ist diese wichtige Frage heute noch nicht spruchreif da hier nur größere Statistiken maßgebend sind die auch die nächsten Jahre mit umfassen müssen. Mit der Magenchyphose ging oft eine Pankreasachylie Hand in Hand und wahrscheinlich gilt das auch für die Darmfermente. Anders ist die Häufung von Mangelkrankheiten nicht nur bei der Ödemkrankheit sondern auch bei der trockenen Mangelkrankheit der fast ausschließlich Kohlenhydratkost bildeten sich abnorme Gährungsprozesse mit Meteorismus und Flatulenz. Zum Teil war es eine echte Kohlenhydratgarungsdiagnose mit Nachgarung um Schmidt Straassburger'schen Gärungsrohren in anderen Fällen handelte es sich wohl um primäre oder sekundäre Enterocolitiden die allerdings meist ohne stärkere im Stuhl nachweisbare Schleimengen einhergingen. In manchen Fällen kam es zu Blutungen. Viel leicht speiten dabei auch abgeworfen von der verminderten Fermentsekretion indirekte Ernährungsstörungen der Darmwand eine Rolle. Eine abnorme Bakterienflora wirkte dabei zweifellos gut ansprechen mag eine hypovitaminotische Komponente hin und wieder mitgewirkt haben. So bestanden zu h gewisse Präparate der L. Komplexes gut ansprechen mag eine hypovitaminotische Komponente hin und wieder mitgewirkt haben. So bestanden zu h gewisse

Aus direkte mechanische Folge des Fett chvundes resultierte oft eine allgemeine Auftreten von Ileus war erleichtert. Hernien konnten sich dabei bilden auch das Die Leber war oft verkleinert und trotz dem wegen der manchmal gleichzeitig bestehenden Ptose zu fuhlen Leberpunktionen (r. FALKENHAUSEN) ergaben meist weitgehenden aber nie totalen Glukogen und Fettschwind oft in ungleicher Anordnung merkwürdigerweise keine Hamoniderose. Die Leberfunktionsprüfungen deuteten meist auf erhebliche Schäden.

Ob die schweren Hypoglykämien mit Absinken der Werte von 0,06% auf 0,06% die WIELE (zit. bei BERTRAM) im Laufe eines Jahres bei der Bevölkerung des Ruhrgebietes beobachtet hat und als sehr therapieresistent befand der Leber nur Last gelegt werden dürfen scheint mir noch weniger in Betracht zu kommen. Eine gewisse Lebererkrankung der Leber waren häufiger als vor dem Kriege nach Erfahrungen der Dusseldorfer Klinik (SCHUMMELER) 1945—1947 doppelt so häufig wie 1934/35. Meist dürfte es sich aber noch um Nachzügler oder Rest-ustände der großen H. putridaepidemie 1912—1914 gehandelt haben. Die Lebercirrhosen haben wenigstens in Unterfranken trotz erheblicher verringerten Alkoholkonsums eher zugenommen. Auch nach Haik (unter der Hunger dem Entstehen einer Lebercirrhose Vorsicht).

Gallensteinanfalle um 1 akute Cholezystitiden haben sicher abgenommen. Häufiger sah ich kranke die ihre sonst gehäuften Anfalle ganz verloren oder nur in ganz leichter Form vereinzelt wieder bekamen. Ein gleiches wird auch bei Hungerkurven beobachtet. KRESCENOFF berichtete über eine erhebliche Abnahme der Appendizitiden von 18,4% aller Operationen im Jahre 1936 auf 1,5% 1916. Es wird dies von ihm mit der veränderten Darmflora durch die einseitige Kohlenhydratnahrung in Beziehung gebracht. Ob es sich dabei nur um lokale Kohlenhydrate oder um Allgemeinerscheinungen handelt vermag ich nicht zu entscheiden. Zu den neben den Magendarm anämie am häufigsten von der chronischen Unterernährung geschädigten Organsystemen gehören zweifellos Herz und Kreislauf. Bei stark Abgemagerten wurde eine Hypotonie nur selten vermisst. Die Durchschnittenste lagen danach um etwa 20—30 mm Hg tiefer als in Norm für das entsprechende Alter. Im Einzelfalle ließ sich die Abnahme manchmal sehr gut von



Jahr zu Jahr verfolgenden Wirkungen der Blutdrucksenkung die manchmal bis 60 mm Hg systol sogar betrogen waren als Zeichen einer Gehirnanaemie sehr häufig Mattigkeit Leistungsunfähigkeit Schwindel Kopfschmerzen Schwarzwerden vor den Augen Neigung zu Ohnmachten und Kollapsen sowie am Herzen angioske Beschwerden traten auf. Die oft aber keineswegs regelmäßig bestehende Bradykardie eventuell bis zu Werten von 30—40/min ohne Überleitungsstörungen begünstigte das Auftreten dieser Symptome Sympathol Suprarenin Veritol Effortil usw. halfen gewöhnlich nur vorbeugend. Statt Bradykardien fanden sich vor allem bei Frauen häufig Tachykardien.

Der elektrokardiographische Befund pflegt bei vorher Kreislaufgesunden in der Regel normal zu sein, nur die T-Zacken waren in etwa 40% abgeflacht [Blaug (2) Rosinski u. a.]. Ob Myokardschaden und sonstige Veränderungen im EKG wirklich der Unterernährung zur Last gelegt werden müssen ist schwer zu entscheiden.

Ob Apoplexien und Myokardinfarkte abgenommen haben vermag ich nicht zu beurteilen. Da hier sehr oft psychische Faktoren und Überanstregungen eine auslösende Rolle spielen so rückt der Unterernährungsfaktor manchmal in die zweite Linie.

Die Organe die bei der Unterernährung am wenigsten betroffen werden sind die Nieren. Anomalien der Wasserausscheidung wie Polyurien Pollakiurien und Nykturien sind zwar angesichts des oft vermehrten Wasserreichturns der Nahrung nicht häufig. Sie sind aber extrarenaler Natur und zum Teil auch durch Peizerscheinungen der Blase bedingt. Aufsteigende Entzündungen der Harnwege scheinen bei älteren Männern zugenommen zu haben angeblich auch Paranephritiden eitriger Art.

Oft war das Inkretsystem geschädigt meist wohl im ganzen manchmal aber nur in einzelnen Gebieten. Es ist das verständlich da die Hormonbildung infolge des Fehlens lebenswichtiger Aminosäuren leiden muß. Die Inkretdrüsen schrumpfen das spezifische Parenchym wird atrophisch bei den Nebennieren schwindet das Fett.

Bei der Schilddrüse wirkte sich das insofern oft günstig aus als der Hyperthyreoidismus und vor allem der M. Basedow wie schon im ersten Weltkrieg auch bei der Unterernährung des 2. und hinterher sehr stark abgenommen haben. Andererseits scheint das sonst seltene Myxödem mit sehr starken Grundumsatzerniedrigungen häufiger geworden zu sein.

Die manchmal vorhandene Leistungsschwäche der Nebennieren äußert sich in den bekannten Symptomen der Adynamie Hypotonie und der Durchfälle. Alle drei wurden schon mit ganz anderer Genese als M. Addison erwähnt. Tatsächlich läßt es sich auch nicht entscheiden welche im Einzelfalle vorliegt sicher ist nur daß die ursächlichen Faktoren in Kombination eine verstärkte Wirkung haben. Manchmal läßt sich der Hauptfaktor ex juvantibus z. B. durch Cortison das bei der Phosphorylierung in der Darmwand die entscheidende Rolle spielt eruieren. Auch morphologische Veränderungen an der Nebennierenrinde wurden von Kloss u. a. gefunden.

Die sehr seltenen Pigmentierungen sind auch nicht eindeutig da sie sowohl durch primäre Nebennierenmarkschwäche wie durch primäres Fehlen von Nikotinsäure bedingt sein können. Da die Pigmentanomalie die gleiche ist läßt sich eine sichere Entscheidung nur treffen wenn noch andere Pellagrasymptome vorliegen oder Nikotinsäure wirksam ist.

Am stärksten sind vielleicht die durch Unterernährung bedingten Ausfallserscheinungen bei den Keimdrüsen. Beim Manne ist es die Herabsetzung der Potenz bei Frauen Amenorrhoe und Unfruchtbarkeit sowie Nachlassen der Stül-

fähigkeit (ALEXANDROW a.) Dabei läßt es sich natürlich schwer entscheiden, ob es sich um ein primäres oder sekundär hypophysäres Versagen handelt. In Betracht käme auch noch ein Vitamin E Mangel obwohl der Nachweis der Unentbehrlichkeit für den Menschen noch nicht bewiesen ist und die therapeutischen Erfolge des  $\alpha$ -Tokoferol stark umstritten sind. Ob in dem klinischen Bilde der kachektischen Unterernährung auch  $Zu_{10}$  hypophysärer Insuffizienz vorhanden sind ist durchaus möglich, aber sehr schwer zu entscheiden. Jedenfalls geht BERTRAM meines Erachtens zu weit wenn er den schweren Unterernährungsstatus als eine abortive Form der SIMONSSCHEN Kachexie betrachtet. Dazu waro man erst berechtigt wenn bei hochgradiger Unterernährung oder Ödemkranken histologische Veränderungen an dem Hypophysenvorderlappen mit einer gewissen Regelmäßigkeit zu finden waren was aber keineswegs der Fall war.

Zuckerbelastungskurven von GILZOW zeigen daß auch die Insulinbildung bzw. Mobilisierung bei der chronischen Unterernährung leiden kann indem es zu hyperglykämisch diabetischen Reaktionen kommen kann die mit der Wiederauffütterung zurückgehen und einem leichten Hyperinsulinismus Platz machen.

Die chronische Unterernährung schmilzt nicht nur das Fett bis zu 95% ein sondern in hohem Grade auch die Muskelleiweiße. Zwar spricht nichts dafür daß Muskelfasern zerfallen wohl aber schrumpfen sie erheblich. Es kommt dabei zu einer zunehmenden Adynamie. Diese war eine der Hauptursachen des rapiden Absinkens der körperlichen Arbeitsleistung in den Hungerjahren. Im Ruhrbergbau wurde die Leistungsfähigkeit im Winter 1946/47 noch auf 50–80% der Friedensnorm geschätzt im Frühjahr 1949 sank sie weiter auf 20–40%.

Natürlich ist die körperliche Leistungsfähigkeit nicht nur eine Funktion der Muskelbeschaffenheit sondern ein sehr komplizierter Effekt des psychophysischen Gesamtorganismus. Herz und Kreislaufbeschaffenheit ist dabei ebenso beteiligt wie psychisch-moralische Verfassung.

Daß auch die Knochen leiden ist selbstverständlich. Denn auch ihre Substanz wird abgebaut zum Teil auf hormonaler Grundlage. Es kann zu den schon aus dem ersten Weltkrieg wohl bekannten Hungerosteopathien (LOOSER) besonders Osteoporose und Osteomalacie mit der Neigung zu Verkrümmungen besonders der Wirbelsäule und sogar zu Frakturen kommen (vgl. vor allem KLOTZBUCHER u. DOLZHO). Die Schenkelhalstrukturen waren 1946 an der Leipziger chirurgischen Klinik 10mal so häufig wie vor 1939. Bei Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule fiel immer die Unschärfe der Konturen und die Rarifizierung der Spongiosa auf. Nicht eigentlich Kranken auf Schließlich seien noch die Ausfallserscheinungen auf nervös-psychischem Gebiete erwähnt.

Die Frage der Hunger Polyneuritis ist unstritten. Wenn man eine solche überhaupt anerkennen will so ist festzustellen daß sie fast ausschließlich auf die sensible Sphäre sich beschränkt (vgl. z. B. SCHAFER). Schwere neurologische Symptome beschrieben WALTERS u. Mitarb. bei Knechtgefangenen Indern.

Sehr charakteristisch und selten ganz fehlend sind die Auswirkungen hochgradiger langdauernder Unterernährung in der psychischen Sphäre über die im Vinnesotaexperiment KAYS u. Mitarb. zuletzt eingehende Studien mitgeteilt haben. [Ergebnisse zum Teil wortlich zitiert bei LANG u. RANKE (2) S. 70]. Die Stimmungslage ist überwiegend depressiv wozu natürlich oft auch Sorgen, Ängste und Schwierigkeiten anderer Art beitragen. Konzentrationsfähigkeit und vor allem Gedächtnis leiden oft schwer nicht nur bei alten sondern auch bei jungen Menschen. Schwer betroffen sind vor allem die Gestesarbeiter. Mut, Initiative und Endschlußkraft sinken so daß die Menschen oft stumpf und apathisch werden.

Trotzdem fehlen meist sichere Anzeichen einer intellektuellen Unfähigkeit (Denkfähigkeit, Rechenfähigkeit usw.)

Viele Dystrophiker werden reizbar und charakterlich sehr schwierig, zumal wenn ein ungünstiges äußeres Milieu hinzukommt. Fast alle werden krasse Egouten und ihr Denken kreist meist nur um Fragen der Ernährung selbst, dann wenn ihr Appetit darniederliegt.

Ursache aller dieser Beeinträchtigungen ist wohl weniger der Mangel an Eiweiß als an Gehirnlipoiden. Zum Teil können diese aus anderen Fetten vom Körper aufgebaut werden, andere wie das Lecithin kann der Organismus selbst nicht bilden, wenn ihm nicht die genügenden Bausteine, vor allem das Cholin, zur Verfügung stehen.

Bei der allgemeinen calorischen Unterernährung ist meist auch ein Vitamindefizit unvermeidlich, besonders an den fettlöslichen Vitaminen. Beim Hunger tritt es noch nicht in die Erscheinung, dafür ist die Zeit zu kurz. Bei der Größe des Menschen und seiner Anpassungsfähigkeit kann es sich auch bei starker Unterernährung erst nach mehreren Monaten auswirken, vor allem dann, wenn chronische Durchfälle bestehen.

Soweit bisher Untersuchungen vorliegen, kann es vor allem zu einer leichten A-Hypovitaminose kommen, die sich in einer Verminderung der Dunkeladaptation und Einengung des Gesichtsfeldes für Farben zu erkennen gibt.

Unsicherer dagegen sind B-Mangelstörungen. Das später noch zu besprechende Hungerödem hat in der Hauptsache sicher nichts mit dem Beriberiödem zu tun, wenn auch in einzelnen Fällen vielleicht ein B<sub>1</sub>-Mangel daran mitbeteiligt ist. Im allgemeinen wirkt Aneurin hier nicht. Die schon erwähnten polyneuritischen Störungen mochte z. B. HEILMEIER auf einen B-Mangel zurückführen. Die Schwäche der Beine, der unsichere Gang und eventuell Gleichgewichtsstörungen mit Sensibilitätsstörungen und Reflexverlust sind Zeichen allgemeiner Erschöpfung und partieller Gehirnnunterernährung und werden durch Aneurin nur zum Teil gebessert.

Im übrigen muß man gerade bei B<sub>1</sub>-Präparaten mit der Diagnose ex juvantibus sehr vorsichtig sein, da sie manchmal auch bei Neuritiden, die sicher nichts mit B<sub>1</sub>-Mangel zu tun haben, wirksam sind.

Die Neigung mancher Unterernährter zu Blutungen konnte man auf einen C-Mangel zurückführen. Aber erstens findet man das Symptom nur sehr selten und meist unabhängig von der Stärke der Abmagerung, im allgemeinen auch nur bei Menschen, die auch in Zeiten ganz normaler Ernährung leicht blaue Flecken und Zahnfleischblutungen bekommen. Vor allem aber ist nach meinen Erfahrungen die Ascorbinsäure fast stets ohne Einfluß auf diese hamorrhagische Diathese.

Die noch umstrittene Frage der D-Avitaminosen, der Rachitis bei allgemeiner Unterernährung, soll erst später erörtert werden. Im ganzen ist festzustellen, daß ausgesprochene Avitaminosen größte Paritäten sind. Am eindrucksvollsten geht das aus den auf S. 210 erwähnten Untersuchungen von APFELBAUM bei der furchtbaren Hungersnot 1942 im Ghetto von Warschau hervor.

Von Spätfolgen der einfachen Mangelernährung seien noch Beobachtungen über Spätfettsucht zum Teil mit Ödemen bei Frauen zwischen 45—65 Jahren von H. KALK erwähnt. Sie werden auf hypophysäre Fehlsteuerung zurückgeführt.

Eine Sonderfrage betrifft die Wirkung der Unterernährung auf bereits vorhandene Krankheiten (vgl. dazu CRAFE, HUMMEL und HIRSCHER). Der Einfluß kann hier manchmal recht günstig sein. Im wesentlichen handelt es sich dabei um solche Krankheiten, bei denen auch Hungerkuren mit Erfolg durchgeführt werden.

An der Spitze steht hier die Fettsucht. Schon im ersten Weltkrieg sah ich Adipöse, die 90—100 kg an Gewicht verloren hatten und das als sehr wohltätig empfanden.

Das gleiche gilt für manche Diabetiker und Gichtiker. Weiter sind zu nennen die leichteren Formen des *Hyperthyreoidismus* während der schweren klassischen Basedow meist ungünstig beeinflusst wird. Die Insuffizienzen der Schilddrüsen dagegen ver schlechtern sich vor allem gilt das für das Myxödem. Den M. Addison und die Tetanie deren Anfälle oft zunehmen. Überfunktionszustände der Hypophyse wie M. Cushing und Akromegalie fahren bei der Unterernährung meist gut.

Unter den *Kreislaufkrankheiten* reagieren die Herzinsuffizienzen gleichviel welcher Genese im allgemeinen günstig vorausgesetzt daß sie nicht schon unter nährt sind. In anderen Fällen nehmen die Transudate zu nach v. FALKEV. schon Tendenz des unterernährten Organismus. Hypertonien verhalten sich wie ehen erwähnt verschied. essentielle Hypertonien werden oft günstig. Bei den Nieren erkrankungen bestehend renale Formen eher ungünstig beeinflusst. Die Nephrosen mit ihren großen Eiweißverlusten fahren am schlechtesten. Nephrosklerosen können sich bessern die Glomerulonephritiden besonders die akuten Formen werden meist günstig beeinflusst.

Ähnlich wie die Hungerkuren wirkt auch die Unterernährung oft ausgezeichnet auf *Rheumatismus Arthritis und Arthosen* mit Ausnahme der gonorrhoeischen tuberculösen und vielfach auch der neuropathischen Formen. Nach APFELBAD in Warschau voll. Es handelt sich bei den organischen Gelenkveränderungen anscheinend nicht nur um wünschenswerte Entlastungen der Gelenke sondern auch um unler unteren Extremität durch stärke Gewichtsabnahme. Zeichen pflegt. Gerade auf diesem Gebiete leistet aber die Hungerkur oft mehr als die chronische Unterernährung.

Auch bei *Magen- und Darmkrankungen* wirkt sich die chronische Unterernährung oft günstig aus. Ulcera rezidivieren vielfach seltener wenn auch die schweren akuten Blutungen nach der Statistik des Barmbecker Krankenhauses von 1911 FALKEV. nahmen 1939/40 auf 12 im Jahre 1940/46) *Chronische Hepatiden* werden verschieden beeinflusst. Während ein mäßiger Grad von Unterernährung offenbar nicht ungünstig ist werden höhere von Leberkranken schlecht vertragen. Was neben dem hochgradigen Eiweißmangel der Nahrung vielleicht mit der von PICK u. HAHNIMOTO beim Hungerterio gefundenen verstärkten vitalen Autolyse der Leber zusammenhängt.

Steinanfälle haben bei cholezystopathischen Kranken zweifellos abgenommen dagegen sollen Cholezystiden leichter und häufiger in die eitrige und gangränöse Form übergehen (v. FALKEV u. ALSEV). Daß die Unterernährung akute und chronische Infektionskrankheiten zumal die Tuberkulose sehr ungünstig beeinflusst bedarf kaum noch einer besonderen Erwähnung.

Unter den *Nervenkrankheiten* haben Neuralgien Migräne Ischias und Epilepsie manchmal einen Vorteil von der Unterernährung. Alle anderen Nervenkrankheiten reagieren gewöhnlich weder positiv noch negativ. Depressionen werden natürlich in der Regel verstärkt. *Allergische Krankheiten* verlaufen manchmal milder. Insbesondere galt das für das Asthma hinsichtlich Stärke und Häufigkeit der Anfälle. Der tragische Endeffekt einer chronischen Ernährungs-krise äußert sich in der Mortalität die natürlich auch von anderen Faktoren abhängig ist. Größere

aufgeteilte Mortalitätsstatistiken sind mir nicht bekannt. Bisher ist nur eine mitgeteilt (KLEINER u. PAROW) aus BANSIS Abteilung. Danach starben im Allgemeinen Krankenhaus St. Georg sowie in der Heil- und Pflegeanstalt Hamburg Langenhorn in der Zeit von Anfang 1946 bis Juli 1947 von 1944 Mangelernährten  $58 = 610$  165 litten an Hungerodem, das Verhältnis der Männer zu Frauen war 100 : 168.

In der Gesamtmortalität für die Großstadt, die ganz besonders schwer unter der Unterernährung gelitten hat, nämlich Hamburg, wirken sich diese Hungertodesfälle kaum aus. Nach den von BERTRAM eingeholten Angaben des Hamburger Statistischen Amtes ist die Mortalität von  $12\%$  im Jahre 1938 nur auf  $14\%$  im Jahre 1947, d. h. nur um rund 20% angestiegen. Diese relativ günstigen Zahlen sind wohl im wesentlichen durch das Fehlen von Seuchen wie der Influenza, die im ersten Weltkrieg Hunderttausende dahintrug, zu erklären. Auch in Frankfurt a. M., das weniger von Unterernährung betroffen war, stieg die Mortalität nur von  $10,6\%$  1933 auf  $13,5\%$  1946 (CRAMER-BADONI).

Erstaunlich günstig sind die von KRISTOFER veröffentlichten Mortalitätszahlen des Bayerischen Statistischen Landesamtes. Ein sehr hoher Anstieg mit einer Spitze im April findet sich nur 1945, schon 1946 liegen die Zahlen mit  $13\%$  nur wenig über den Werten für 1938. 1947 sogar darunter mit einem in Bayern noch nie beobachteten Tiefpunkt von  $11,9\%$ . Noch niedriger als in Bayern waren 1946 mit minimal  $9,2\%$  die Zahlen für Nordrhein-Westfalen, während im gleichen Jahre Berlin eine Mortalität von  $41,5\%$  hatte. Die Ursachen der erstaunlich geringen Mortalität in Bayern und Nordrhein-Westfalen im Jahre 1947 sind Voraussetzung der Sterblichkeit in den Jahren 1940–45 mit  $17,5\%$  durch direkte Kriegseinwirkungen, die günstige Witterung, das Fehlen von Seuchen, Fortfall von Todesfällen durch zu uppiges Leben, Nicotin, Alkoholismus sowie die Krankenzulagen, die in Bayern  $6,7\%$  der Bevölkerung bekommen.

Unter diesen Umständen kam der Tod durch Verhungern und Unterernährung in der Gesamtmortalität nicht zum Ausdruck. Auch enthalten in W. die betreffenden Statistiken dafür keine besondere Rubrik.

Zum Schluß muß noch kurz auf die *Obduktionsbefunde* von an Hungerkachexie (starbenden) eingegangen werden. Selbsterbefunde liegen aus dem 1. Weltkrieg von OBERDORFER, MATTHIAS, PASTAU, IRAM und LUNINSCH (dort auch Lit.) aus der letzten Hungerzeit nur aus mehreren Hamburger Krankenhäusern sowie Berlin vor. Sie beziehen sich ohne daß eine Trennung möglich ist, nicht nur auf die trockene Hungerkachexie, sondern auch auf die Ödeme. So berichtet W. SIEGFRID unter 1200 Sektionen über 33 Fülle, von denen nur 7 unkompliziert waren, während die anderen interkurrente Krankheiten aufwiesen. Im St. Georg Krankenhaus waren es unter 2300 Sektionen 36 Fülle, von denen aber auch nur bei 13 der Tod allein auf den Hunger zurückzuführen war. [HIERZU zit. bei BERTRAM (Z)]. In einem anderen Krankenhaus Hamburgs, in dem auch viele alte hinfällige Leute aus Hilfskrankenhäusern versorgt wurden, betrug die Zahl der reinen Hungertodesfälle 82 unter 1310 Sektionen [BANSIS zit. bei BANSIS (Z)]. Natürlich geben die Zahlen keinen zuverlässigen Anhaltspunkt dafür, wie viele Menschen im ganzen in dem besonders schlecht versorgten Hamburg dem Hunger erliegen, da die meisten wohl zu Hause starben. In der besser versorgten amerikanischen Zone ist ihre Zahl wohl niedriger. Aus Berlin und der Ostzone liegen aus verständlichen Gründen bisher keine größeren Angaben vor (vgl. OBERDORFER). Über Schweizer Beobachtungen berichtet UHLMANN von der erschütternd hohen Zahl von 43 000 Todesfällen an Hunger im Warschauer Ghetto 1942 von AFFELBAUM war schon die Rede. Bei den Verhungerten betrug die prozentuale Abnahme des Körpergewichtes etwa 30–39% des Fettgewebes 90–92% der Muskulatur 30–35% der Leber 27–30% der Milz 10% d. s.

Herzens 18% der Nieren 11% während die Leber und Gehirngewichte ziemlich unverändert blieben. Verglichen mit den Gewichtsverlusten des Herzens von 32,2% bei verhungerten Tieren sind die Werte beim Menschen für das Herz auffallend niedrig, was vielleicht damit zusammenhängt, daß wegen oft vorhandener Ödeme die Zahlen Minimalwerte sind und die Kranken nur relativ kurz (im Durchschnitt knapp 2 Wochen) im Krankenhaus sich befanden. Bei i. d. Regel sehr erheblicher Anämie fällt eine hydropische Degeneration der Muskelfasern auf, wobei das Feizleitungssystem meist frei bleibt. Die (dicke und Capillaren sind ähnlich wie bei den Hungertieren meist stark erweitert. Die intracellulär gelagerten Nährstoffe wie Eiweiß, Glykogen und Fett sind vermindert. Überauschend waren sehr stark pigmentierte Leber, Milz, Lymphdrüsen und Darm. Es handelt sich dabei um Hämoglobin aus dem Blut. Myosiderin aus dem Muskelfleischweiße (Myoglobin), Lipofhylin und Melanin. Die Inkretdrüsen waren oft atrophisch in den Nebennieren fiel der Lipondreichtum auf. Von sonstigen Befunden seien noch Knochenatrophien mit Frakturneigung, ferner noch frische aufsteigende Harninfektionen und tuberculoöse Aussaat erwähnt. Während es sich 1919 mehr um eine Kombination von Entkalkung (Osteomalacie) und Jaunare Resorption (Osteoporose) handelt, stand in den letzten Hungerjahren die letztere ganz im Vordergrund.

SCHLÄGER weist darauf hin, daß Leptosomen Männer ganz besonders für Hunger schaden prädestiniert sind. Im großen und ganzen ist das Bild also ziemlich das gleiche wie es schon gegen Ende des ersten Weltkrieges und hinterher von den vorher genannten Autoren beobachtet wurde. Nach 18 Monaten spätestens waren nach den umfassenden Untersuchungen von E. HUNDT u. H. ODERMANN bei 453 stark unterernährten Industriearbeitern leichte Mangelerscheinungen bei normaler Ernährung wieder zurückgebildet (weitere 12% oben bei BALSI (2) S. 66 ff).

### III Die Hungerodemkrankheit

Im vorigen Abschnitt wurde das klinische Bild der sogenannten trockenen Hungerernährung und seiner Komplikationen kurz gezeichnet. Nicht jede Unterernährung bedeutet eine Krankheit. Viele Menschen besonders Frauen sind schon in Zeiten ganz normaler Ernährung und bei annähernd normaler Nahrungsaufnahme untergewichtig und fühlen sich wohl dabei. Wann wird Untergewicht als solches zur Krankheit? Wohl nur dann, wenn dadurch Wohlbefinden und Leistungsfähigkeit herabgesetzt werden. Das ist gewöhnlich nur bei stärkeren Gewichtsverlusten der Fall. Der Grenzwert liegt individuell außerordentlich verschieden. Es ist immer zu bedenken, daß das Gewicht allein nicht entscheidend für Gesundheitsgefühl und Arbeitskraft ist. Beides kann in wechselndem Maße auch unter einer ungeheuren körperlichen und seelischen Belastung durch die Notzeiten auch auf ganz anderen Gebieten als denen der Nahrungsbeschaffenheit leiden.

Stets aber liegt eine ausgesprochene Krankheit vor, wenn die chronische Unterernährung zu Ödemen führt. Im allgemeinen kommt es dazu nur bei besonders hochgradigen Gewebeschmelzungen und dabei auch nur ausnahmsweise. Nach den umfassenden Untersuchungen von GILMAN an 100 000 Unterernährten in

Der (Umsatz ist erniedrigt (VENKATACHALAM u. Mitarb.) Von inner sekretorischen Störungen seien Abnahme von Libido und Potenz beim Manne und Amenorrhoe bei der Frau die unter gleichen Ernährungsbedingungen merkwürdigerweise weit seltener erkrankt erwähnt (KIEBANOW u. a.) Niemals erkranken in unkomplizierten Fällen die Nieren abgesehen von einer Nephropathie die wie die gleichfalls häufige Hepatopathie rein mechanisch durch Fettpolsterschwund zu erklären ist. Auch femer Funktionsproben weisen in der Regel keine Schädigungen auf. Im Gegensatz zum Menschen kommt es bei der experimentellen Rattenodemkrankheit zu deutlichen Schädigungen (HELLER u. DICKER) nicht nur funktionell sondern auch histologisch (Nekrosen und Calcifizierungen der Tubuli bei intaktem Glomerulus).

Im Vorstadium der Krankheit besteht manchmal beim Menschen ein labiles Wassergleichgewicht das im VOLHARDSchen Wasserversuch in einer abnorm raschen und oft überschießenden Diurese in die Erscheinung tritt. Dabei handelt es sich aber um extrarenale Einflüsse. Auch pathologisch anatomisch werden die Nieren in unkomplizierten Fällen frei befunden.

Erscheinungen von seiten des *Nervensystems* sind große Seltenheiten. Gehauft kamen sie anscheinend nur nach DERNY BROWN in einem Gefangenenlager in Indien (3667 Fälle von Hungerodem) vor. Paraesthesiehaufung fand E. L. SCHAFER. Sie beschränkten sich auf geringe Paraesthesien an den Beinen mit Reflexabschwächungen. Das ist wichtig gegenüber der hydropischen Form der Beri Beri. Zwar sind vereinzelt so von MASE u. ZONDER (Z) Polyneuritiden mit Paresen und Reflexverlust beschrieben doch ist es sehr fraglich ob sie mit der Ödemkrankheit in einem direkten kausalen Zusammenhange stehen. Meist dürfte es sich dabei um eine komplizierende B<sub>1</sub> Hypovitaminose handeln die als Folge der oft außerordentlich starken Darmerkrankungen mit den hochgradigen Resorptionsstörungen leicht verständlich ist.

Über gehauchte Schstörungen berichteten W. FRIMAN u. MAGUN. Die oft gefundenen Herabsetzungen der groben Kraft haben fast immer eine muskuläre Genese. Die Muskeln sind in der Regel sehr schlaff und atrophisch was sich in der Entstehung des idiomyotischen Wulstes bei Beklopfen mit dem Perkussionshammer an nicht vom Ödem betroffenen Körperstellen zu erkennen gibt. Nach BANSI (Z) ist Dauer und Stärke der Kontraktionswelle geradezu eine Funktion des Grades der trophischen Allgemeinstörung. Die Veränderungen am Knochensystem sind die gleichen wie bei der trockenen Mangelernährung (KLOTZBUCHER u. DALICHO, BARTHELEMER).

Auf *psychischem Gebiete* sind oft Veränderungen da. Die Stimmung der meisten Kranken ist sehr depressiv oder apathisch nur bei Heimkehrern aus Gefangenenlagern besteht oft Euphorie.

Die Depression kann bei älteren Leuten sich bis zum Selbstmord steigern (BANSI (Z)). Psychotische Zustände mit Halluzinationen, Verwirrungs Zuständen, Stuporen und Amenz wurden auch dieses Mal wieder beobachtet. Da sie auch bei besserer Ernährung oft nicht abklingen war in solchen Fällen die Ödemkrankheit nur die Auflösung des endogen konstitutionellen Leidens.

Hinsichtlich der *Blutbefunde* soll an dieser Stelle nur auf das Hämoglobin und die morphologischen Veränderungen eingegangen werden. Die sehr viel wichtigeren chemischen sollen erst im Zusammenhang mit der Pathogenese besprochen werden.

Eine sekundäre Anämie ist oft aber keineswegs immer vorhanden (vgl. z. B. KOCK u. LUBBERS sowie BERNING). Sie nimmt nur sehr selten größere Ausmaße an. Die 2/3 Millionenzahl der Erythrocyten und 40% Hämoglobin wird nur sehr selten unterschritten. Es sind aber infolge zeitweiser Bluteindickung auch abnorm hohe Zahlen bis 8 Millionen Erythrocyten und 120% Hb beschrieben (JACOBSTAL) wie überhaupt die Angaben in beiden Punkten außerordentlich differieren. Das weiße

Blutbild ist fast immer normal eine gewisse Leukopenie und Lymphocytose liegt gewöhnlich innerhalb der heute noch normalen Grenzen. Stärkere Leukocytosen gibt es nur bei Komplikationen (Einzelheiten bei HEILMEYER u. BRÜGEMANN).

Im Gegensatz zum trockenen Hunger sind Östrophilien bei der Ödemkrankheit relativ selten natürlich kann zu bereits bestehenden manchmal eine Ödemkrankheit sich hinzugesellen.

Überblickt man die klinische Symptomatologie dieser Krankheit im ganzen so scheint es kaum nötig in das vom ersten Weltkrieg her bekannte Bild noch wesentlich neue Züge einzuzichnen.

## 2 Der weitere Verlauf der Krankheit und die Prognose

Stets trifft die Krankheit einen stark unterernährten Organismus doch bei ihnen wie schon erwähnt keine gesetzlichen Beziehungen zwischen Stärke des Gewichtsverlustes und Auftreten von Ödemen wie es überhaupt bemerkenswert ist daß unter gleich starken Unterernährungsverhältnissen und gleichen äußeren Lebensbedingungen immer nur ein Teil der Hungernden von der Krankheit befallen ist. Ganz vereinzelt kann es sogar vorkommen daß bei Gewichten die nur wenig unter dem Durchschnitt der Norm liegen Ödeme sich einstellen wenn große Abnahmen schon vorausgegangen waren.

Die Ödeme können manchmal nach einer gewissen Aura schlagartig einsetzen meist entwickeln sie sich langsam oft in Schüben bei deren Auslösung auch psychische Faktoren vor allem plötzliche heftige Erregungen eine Rolle spielen können.

Anfangs besitzen die Kranken noch eine erhebliche Leistungsfähigkeit. Je mehr aber das Wasser staut um so größer wird die Hinfälligkeit vor allem dann wenn erschöpfende Durchfälle einsetzen und die Unterernährung dadurch noch weiter sich verstärkt. Mit guter Pflege und Einsetzen einer entsprechenden Ernährungsbehandlung können die Ödeme oft in wenigen Tagen verschwinden. Vielfach aber dauert — Wochen und Monate bis die letzten Reste verschwunden sind. Man kann fast sagen ihr Verschwinden dauert so lange wie sie in erheblicher Stärke bestanden haben. So kennen ich Kranke die bei glänzender Ernährung in gut versorgten bayerischen Haushalten über ein halbes Jahr gebraucht haben bis sie ihre letzten pathologischen Wasserausammlungen ganz verloren hatten. Von Spätschäden seien latente Ödeme und Störungen der inneren Sekretion vor allem Hyperthyreosen erwähnt die bis zu 2 Jahren andauerten (H. LÖNNERER).

In seltenen Fällen kann schon zu einer Zeit in der es zu einer stärkeren Überernährung noch gar nicht gekommen ist eine auffallende Fettsucht sich entwickeln. HANSEN (7) der zuerst darauf aufmerksam machte nennt es Mangelfettsucht oder lipophile Dystrophie (Näheres darüber in der Monographie von HANSEN (7) und in dem Kapitel über Fettsucht). Eine kohlenhydratenreiche Kost prädestiniert dazu. Der Fettsatz erfolgt vor allem am Abdomen. Anfangs heißt ich sie noch für hartnäckige Fettleber früher bestandener hochgradiger Ödeme. Bis ich mich davon überzeugte daß tatsächlich Fett ist was BARKER auch arafomisch nachgewiesen hat. Man hat in die ein im ganzen doch sehr seltenen Fällen den Eindruck als ob nach den ungeheuren vorausgegangenen Fettverlusten das Fettansatzbedürfnis des Organismus so groß ist daß schon bei einer kaum oder eben ausreichenden Kost oder einer ganz schwachen Überernährung bereits Fett aus Kohlenhydraten gebildet wird.

So ist auch die Deutung von HANSEN (7). Leider aber zieht er den Kreis die er von ihm bei der Auffütterung von Ödemkranken festgestellten Fettsucht meines Frachters zu weit. Die häufige Fettsucht junger Männer im Arbeitsdienst möchte er auch



dazu rechnen. Dazu besteht aber meines Erachtens keinerlei Berechtigung, denn von einer Unterernährung konnte in den Lagern für den weiblichen Arbeitsdienst nicht die Rede sein. Da hier die Fettsucht stets mit Amenorrhoe verbunden war, so liegt hier zweifellos eine ovarielle Form vor. Auch bei den meisten von ihm beschriebenen Männern, die nicht zur Gruppe der Ödemkranken gehörten, darf wohl jedenfalls eisorisch keine Unterernährung, sondern eine Überernährung, vorgelegen haben. Dem Kliniker ist es schon lange bekannt, daß nach dem Phasen und Rhythmus der Atz des Organismus auf hochgradigste Gewichtsverluste bei der Auffütterung das Pendel nun nach der anderen Seite ausschlägt, so daß nun eine Fettsucht resultiert. Besonders bei schlechternährten Typhuskranken sah man das früher manchmal.

Auf diesen ganzen Fragenkomplex soll bei der Besprechung der Fettsucht noch näher eingegangen werden.

Die Prognose der Ödemkrankheit ist, wenn die richtige Therapie rechtzeitig einsetzt und keine Komplikationen bestehen, wohl immer gut. Sind allerdings die Veränderungen so schwer, daß sie nicht mehr reversibel sind, dann ist auch die sonst rettende Therapie machtlos. Der Organismus hat die Fähigkeit verloren, die pathologischen Wassermengen zu resorbieren und auszuschleiden und das zugrunde gegangene Gewebe wieder zu regenerieren. Die Kranken wurden immer hilfloser, konnten keine Nahrung mehr aufnehmen und starben an Kreislaufschwäche. Manchmal läßt sich der Tod durch transduodenale oder intravenöse Ernährung mit Eiweiß oder hochwertigen Aminosäuren verhindern oder hinauschieben.

Ist der Bann der Krankheit gebrochen und gelingt es die Kranken wieder aufzufüttern, so wird in komplikationslosen Fällen wohl stets eine Restitutio ad integrum erreicht. Oft bleibt längere Zeit eine große Labilität des Kreislaufs bestehen (Voor).

Über die Mortalität der Ödemkrankheit fehlen bisher Angaben. Wir wissen nicht, wie viele Hunderttausende in Konzentrations- und Gefangenenlagern, besonders in Pußland, gestorben sind. Nur ein kleiner Teil der Puckkehrer geht in die Krankenhaus. Unter den 102 Sektionen von Hungertodesfällen, über welche 3 pathologische Institute in Hamburg berichteten, betrifft nur ein Teil Ödemkranke.

So sind wir vorläufig auf Zahlen aus dem ersten Weltkrieg angewiesen. In dem großen Material von JAKSCH aus Böhmen, Galizien und Polen betrug die Mortalität rund 5%.

BAVSI (Z. S. 146) verlor von seinen 944 Fällen von Mangelernährung auf seiner Spezialabteilung in Langenhorn 58 = 6,1%. Davon waren aber nur 20 reine Hungertodesfälle. Im ganzen wurden in Hamburg in der Zeit vom 15. 5. 46 bis 15. 1. 47 6360 Fälle von Hungerodem mit 275 Todesfällen = 4,3% registriert. Doch macht BAVSI (Z.) der diese Zahlen mitteilt, darauf aufmerksam, daß es sich wahrscheinlich nur zum kleinen Teil um das große Hungerodem gehandelt hat.

### 3 Pathologisch-anatomische Befunde

Die Zahl der veröffentlichten Sektionen bei an unkompliziertem Hungerodem Verstorbenen ist relativ klein. Es gilt das nicht nur für den ersten Weltkrieg, sondern auch für die Hungerjahre in und nach dem zweiten. Sie beschränken sich im wesentlichen auf solche Kranke, die in Kliniken und größeren Krankenhäusern ihrem Leiden erlagen. Und das war nur ein sehr kleiner Teil der dort eingewiesenen Ödemkranken, weil bei den günstigen therapeutischen Verhältnissen hier bei weitem die meisten noch gerettet werden konnten. Die bei der Obduktion von Hunger-

odemkranken erhobenen Befunde sind im Prinzip die gleichen wie sie bei den trockenen Unterernährten gefunden werden und wie sie S 222 beschrieben wurden. Neu kommen bei der Ödemkrankheit hinzu die Wasseransammlungen im Unterhautzellgewebe sowie in schwereren Fällen in den Körperhöhlen vor allem Abdomen Pleuren und am seltensten im Perikard. Auch innere Organe können ödematos geschwollen sein meist aber handelt es sich dann um Kreislaufstörungen die entweder durch ein schon vorher geschädigtes Herz und Gefäßsystem bedingt waren oder als Folge der Ödemkrankheit im Terminalstadium besonders bei alten Leuten neu hinzutreten.

SELBERG Hamburg sezierte unter 2300 Obduktionen nur 13 reine Ödemkranke. Bei OERZIER im I. OSSLERschen Institut in Berlin waren es nur 3 unter 93 Leichen mit hochgradiger Abmagerung.

#### 4 Die Pathogenese der Ödemkrankheit

Der hungrnde und stark unterernährte Organismus neigt zu Wasserretentionen besonders in den Fettzellen. An Stelle des zugrunde gehenden Fettes tritt Wasser in sie ein. Der Wassergehalt des Fettes kann enorme Differenzen aufweisen. Sie schwanken nach BOZENVRAAD u. SCHIMMER in den weiten Grenzen von 5—71 %. Fett kann also wie ein Schwamm wirken und sich so mit Wasser durchtränken daß ein weiches sultziges Gewebe entsteht wie es auch bei Sektionen sogenannter trockener Verhungernder in der Haut im Abdomen und vor allem im Epikard immer wieder gefunden wird. Bei großen Gewichtsabnahmen vor allem von Fettsüchtigen läßt sich das auch palporisch sehr gut feststellen. Die intracelluläre Wasserretentionen können zumal bei reichlicher Flüssigkeitsaufnahme so groß sein daß es ohne irgendwelche Ödeme bei weiterdauerndem Hunger vorübergehend sogar zu Gewichtsstillständen kommen kann. Bei der Ödemkrankheit handelt es sich aber um extracelluläres Wasser in Bindegewebe Gewebslücken und Hohlräumen also nicht um eine quantitative Steigerung von Vorgängen bei gewöhnlicher unkomplizierter Unterernährung sondern um etwas prinzipiell Neues.

Wie kommt das zustande? Warum erkrankt der absolut Hungernde niemals in dieser Weise und der stark Unterernährte unter den gleichen Ernährungs- und sonstigen Lebensverhältnissen wie in Gefängnissen und Lagern nur in einem gewissen Prozentsatz der allerdings mit der Fortdauer der traurigen Verhältnisse immer mehr ansteigt?

Diese Fragen gilt es zu klären soweit das heute schon möglich ist. Zunächst ist festzustellen daß zwischen Zufuhr an Calorien Fett und tierischem Eiweiß sowie Körpergewicht und dem Auftreten von Ödemen eine direkte Abhängigkeit besteht. JONES konnte das sehr eindrucksvoll an 500 Schwachsinnigen in der geschlossenen Anstalt Altersdorf in Hamburg feststellen.

Schon im ersten Weltkrieg hat man die Ödemkrankheit in erster Linie mit dem Eiweißmangel der Kost in Beziehung gebracht. Vielfältige Beobachtungen haben das immer wieder bestätigt. Ich sah es einmal sehr eindrucksvoll während des Krieges in einem Gefangenenlager. Hier genugte eine Zulauf von 200 g Quark zu der an sich knappen Kost um die Ödeme in wenigen Tagen zu beseitigen. In das Zentrum der heutigen Betrachtungsweise für die Erklärung der Eiweißmangelödeme hat man die Hypoproteinämie gestellt (BALSI (Z) BREYING (Z) HEILMEIER u. a. (Z)).

BALSI hat in der folgenden Tabelle 49 die durchschnittlichen Veränderungen im Stoffwechsel und in der Blutzusammensetzung von 20 Ödemkranken gegenüber der Norm sehr instruktiv zusammengestellt.

Tabelle 49 Durchschnittliche Veränderungen im Stoffwechsel und Blutbefund gegenüber der Norm bei 20 Hungerödemkranken (nach BANSI)

	Soll	Haben	Differenz %
Große	1 77 m	1 77 m	—
Gewicht	80 2 kg	54 4 kg	— 32
<i>Blutbefunde</i>			
Menge	4 6 l	3 1 l	— 30
Serumeiweiß in %	8 0	5 66	— 30
absolut	524 g	232 g	— 54
Hb in %	100	70	— 30
absolut	1040 g	452 g	— 54
Gesamtkreatinin im Harn	1849 mg	926 mg	— 50
Grundumsatz	1660 Cal	1272 Cal	— 23

Ähnlich niedere Werte für das Serumeiweiß finden sich auch sonst in der Literatur (vgl. z. B. HARTMANN, MERTEYS u. POLA). Alle untersuchten Faktoren haben eine Abnahme erfahren. Weitaus am stärksten sind sie aber beim Serumeiweiß. Die prozentuale Abnahme von 8 0 auf 5 66% beträgt — 35%, die absolute auf die verminderte Blutmenge bezogen sogar — 54%. Als Indicator für die Einschmelzung der Muskelsubstanz hat BANSI (Z.) nach SHAFFER (Z.) das Kreatinin genommen, auch hier beträgt die Verminderung — 50%. BANSI hat nicht mit Unrecht hier geradezu von einem Selbstkannibalismus gesprochen. Die weitere Analyse der Bluteiweißkörper ergibt, daß die Verminderung des Serumeiweißes in erster Linie manchmal auch ausschließlich die feindispersen Albumine betrifft. Durch ihr starkes Wasserbindungsvermögen halten sie Wasser in der Blutbahn fest und schaffen so normalerweise den Ausgleich zwischen dem kolloidosmotischen Druck des Blutes und des Gewebes. Der onkotische Druck von 1 g Globulin beträgt 15 cm<sup>3</sup> Wasser bei 1 g Albumin, jedoch 7 5 cm<sup>3</sup>. Sinkt er im Blut und durch starke Abnahme der Albumine wie bei der Ödemkrankheit erheblich unter 35—40 cm<sup>3</sup> den normalen Wert, so entsteht nach den grundlegenden Untersuchungen von SCHLADT im arteriellen Schenkel der Capillaren ein vermehrter Wasserabstrom aus dem Blute ins Gewebe, während im venösen Schenkel die Verhältnisse umgekehrt liegen, so daß hier wieder Wasser in die Blutbahn zurück gesaugt wird. Je niedriger der onkometrische Druck des Blutplasmas um so weniger lang dauert es, bis sich ein gewisses Gleichgewicht herausstellt. Die Folge davon sind Quellungen der Gewebe, vor allem auch der Blut- und Lymphcapillaren. Dadurch wird der Abstrom der Flüssigkeit blockiert und es kommt zu Stauungen in Gewebsspalten und Hohlen. Die meist großen Wasser- und Salzaufnahmen teils infolge des meist stark vermehrten Durstes, teils infolge Wasser- und salzreicher Nahrung in Form dünner Suppen usw. verstärken die Wasserretentionsneigung des Organismus und damit die Ödeme. Ein eventuell noch hinzukommender B<sub>1</sub>-Mangel und ein allmähliches Erlahmen des Kreislaufs vermehren sie natürlich noch weiter.

Ein weiteres odembegünstigendes Moment liegt vielleicht in der Tatsache, daß die Albumine nicht nur in unzureichender Menge gebildet werden, sondern infolge Mangel an wichtigen Aminosäuren in der Leber auch qualitativ minderwertig sind. Jedenfalls sprechen Untersuchungen von HERKEN u. STEINER (unter HERZBERG) mit fraktionierter Fällung der Serumalbumine mit Ammonsulfat, die Unterschiede im Verhalten gegenüber dem Normalblut ergaben, in dieser Richtung. Wie unzureichend die Versorgung mit den exogenen Aminosäuren auf der Höhe der Unterernährung ist, ergibt sich aus der Tab. 14 S. 39 von J. KÜHNAU, welche die normalen Mengen den Hungerdefiziten gegenüberstellt. Durch intravenöse Injektion von Periston einer 3 5%igen Lösung von Kollidon, einem hochmolekularen

polymerisierten Vinylpyridon der J G F Elberfeld (WESE) konnte HEILMEIER (Z) vorübergehend den kolloidosmotischen Druck deutlich erhöhen und eine überschießende Diurese auslösen. So ansprechend diese chemisch physikochemische Erklärung für die Entstehung der Hungerödeme auch ist, so kann sie doch in mehrfacher Hinsicht nicht befriedigen.

Zunächst einmal ist es sehr fraglich, ob es bei den außerordentlich vielen chemischen physikochemischen und strukturellen Faktoren, welche diesseits und jenseits der Capillarwand vorliegen, statthaft ist, diese Dinge zu ignorieren und die einfache Annahme zu machen, daß innerhalb und außerhalb der Capillaren nur Wasser und Eiweiß vorhanden ist. E Rur hat in mehreren Arbeiten mit Recht darauf hingewiesen, daß die Dinge hier außerordentlich kompliziert liegen. Es kommt für das Verständnis der Stoffbewegungen vor allem in Gewebe nicht nur oder in erster Linie auf die Konzentrationen sondern auf die chemischen Potentiale an. Der holländische Anorganiker SCHREINERMAKER den Pfr anführt hat hier sehr wichtige Modellenuntersuchungen und Berechnungen angestellt, die wohl auch für die viel komplizierteren Verhältnisse der Gewebezellen gelten ohne daß es bisher möglich war, sie an diesen selbst durchzuführen.

Wie Rur für die Frochhaut nachwies, gibt es eine gerichtete Permeabilität (Widerstand von innen nach außen kleiner als von außen nach innen). Es ist das eine vitale Eigenschaft, die wahrscheinlich auch den menschlichen Geweben zu kommt. Bricht sie z B auf Grund geschädigten Stoffwechsels zusammen, so läuft der Organismus gleichsam voll mit Wasser. Nach dieser Auffassung, so noch weiterer experimenteller Stützen bedarf, ist für die Ödementstehung nicht der osmotische Druck der Blutweißkörper allein, sondern die Gewebsbeschaffenheit einschließlich natürlich auch der Capillarwände maßgebend.

Wichtiger als diese vorwiegend theoretischen kritischen Erwägungen ist aber die Tatsache der praktischen Erfahrung, daß keine gesetzmäßigen Beziehungen zwischen Hypoproteinämie und Auftreten von Ödemen bestehen. Es ist zwar richtig, daß sehr niedrige Werte für das Bluteiweiß (unter 50%) fast immer mit Ödemen einhergehen. Andererseits gibt es aber auch Ödeme bei normalen oder nur wenig erniedrigten Mengen. Letztere mochte er auf eine B<sub>1</sub> Avitaminose zurück wenn bereits eine gewisse Eiweißzufuhr stattgefunden hat. HEILMEIER (Z) unterscheidet sogar 2 Arten von Hungerödemen: eines mit und eines ohne Verminderung des Bluteiweißes. Letztere mochte er auf eine B<sub>1</sub> Avitaminose zurück führen. In einzelnen Fällen vor allem bei starken Durchfällen mag das als Sonderkomponente wohl zutreffen, aber sicher nicht allgemein. Das geht aus den schonen Tierversuchen von LUCKER hervor. Er konnte bei weißen Ratten durch eine besondere nahezu eiweißfreie Karottenkost ein typisches Hungerodem mit Hydrämie und Hypoproteinämie erzeugen. Die Zusätze der verschiedensten Vitamine konnten die Ödeme nicht verhindern. B<sub>1</sub> höchstens etwas hinausgezögert. Dazu kommt aber schließlich noch, daß Hypoproteinämien keineswegs immer zu Ödemen führen wie der Hunger und die trockene Unterernährung zeigen.

Ins all den angeführten Gründen reicht die Hypoproteinämie zur Erklärung des Geneses der Ödeme nicht aus, wenn sie dabei ein gewisses Maß an Beschaffenheit der Capillaren spielt. Eine solche hat man schon früher im ersten Weltkrieg vielfach angenommen (vgl. z B BUCKEN (Z)) ohne Näheres darüber aussagen zu können. Schon anatomische Befunde über stark gefüllte Capillaren und feine Blutungen weisen darauf hin, wenn auch feinere histologische Schädigungen der Wandzellen bisher meines Wissens nicht beschrieben wurden. Daß sie zum mindesten funktionell geschädigt sind, geht aber meines Erachtens einwandfrei aus Untersuchungen von ALCHERMEISTER u TAUBE über Capillarpermeabilität bei

Mangelernährung hervor. Sie fanden nach der LANDISSCHEN Methode schon normalerweise eine geringe Durchlässigkeit für Wasser und Eiweiß. In allen untersuchten Fällen von Eiweißmangelschaden führte aber schon eine halbstündige Stauung von 40 mm Hg Manschettendruck zu einem erheblichen Flüssigkeits- und Eiweißaustritt, der sich bei noch vorhandener Neigung zu Ödemen noch lange bis in die Pekonvaleszenz nachweisen ließ. Dabei wich entsprechend den oft normalen Serumweiß bzw. Serumalbuminwerten der mit dem Onkometer von TAYLOR u. PAYS gemessene kolloidosmotische Druck nicht wesentlich von der Norm ab. Sie folgerten daher mit Recht, daß die Veränderung der Capillarpermeabilität eine größere Bedeutung für die Ödemgenese hat als die Menge und Zusammensetzung der Serumweißkörper.

Die nächste Frage ist natürlich, wodurch die Funktionsstörungen der Capillaren bedingt sind und warum sie nicht immer zu Ödemen führen. Die erste Frage ist leichter zu beantworten. Unter dem Einflusse der chronischen hochgradigen Unterernährung sind die Capillarendothelzellen auf eine nicht näher anzugebende Weise vielleicht durch ungenügende Zufuhr lebenswichtiger Aminosäuren infolge des Eiweißmangels in ihrer Vitalität so geschädigt, daß sie ihre normalen Funktionen nicht mehr aufrechterhalten können. Zum Auftreten von Ödemen kommt es erst dann, wenn diese Schädigung einen gewissen Grenzwert erreicht hat. Dieser Ödempunkt liegt bei den verschiedensten Menschen individuell anscheinend sehr verschieden und wird nur von einem sehr kleinen Teil der Unterernährten überschritten. Die Faktoren, welche dieses verschiedene Verhalten bedingen, kennen wir vorläufig nicht. Starke und Dauer der Unterernährung, Geschlecht, Alter und Konstitution spielen sicher eine Rolle dabei. Bei Männern liegt er tiefer als bei Frauen, denn sie erkranken etwa 9mal so häufig wie letztere. Warum das so ist, entzieht sich unserer Analysefähigkeit.

*Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß die Hauptursache der Hungerödeme Krankheit der Mangel an hochwertigem Eiweiß ist. Zum Auftreten von Ödemen kommt es aber erst dann, wenn durch diesen Mangel die Capillarendothelien so geschädigt sind, daß sie ihre normale Permeabilität verloren haben. Hypoproteinaemie häufig und Aminosäuremangel manchmal spielen dabei eine gewisse, aber nur sekundäre Rolle. Aufnahme großer Flüssigkeits- und Salzmengen begünstigt die Entstehung der Ödeme als tertiärer Faktor.*

## IV Nachkrankheiten und Dauerschaden der Hungerdystrophie

Bei absolutem Hunger sind Nachkrankheiten und Dauerschaden unbekannt. Einmal ist wahrscheinlich die Zeit von wenigen Wochen zu kurz, um sie auftreten zu lassen; dann aber ist das Material zur Beurteilung dieser Frage, das ja nur etwa 2 Dutzend Fälle umfaßt, völlig unzureichend. Bei den vielen Tausenden von Fastenkuren, die durchgeführt wurden und immer wieder durchgeführt werden, handelt es sich nicht um einen absoluten Hunger, da in Obst- und Gemüsesäften meist 50–80 g Kohlenhydrate mit 200–320 Cal täglich zugeführt werden.

Nachkrankheiten und Dauerschaden scheinen hier auch nicht beobachtet zu sein, jedenfalls nicht in der Hand gewissenhafter und vorsichtiger Ärzte. Vereinzelt kam es im Anschluß an solche Fastenkuren hin und wieder zum Ausbruch einer Tuberkulose, sei es, daß es sich um ein Wiederaufflackern alter Herde oder um eine Neuerkrankung handelte. Aber diese Fälle scheinen doch sehr selten zu sein, und es läßt sich nicht feststellen, ob sie häufiger sind als ohne vorausgegangene

Fastenkuren Latent gewordene Tuberkulosen einer Fastenkur zu unterziehen bedeutet in meinen Augen einen Kunstfehler. Gewissenhafte Ärzte schließen sich auch davon aus, es sei denn, daß es sich um alte längst verheilte Herde handelt, welche die überwiegende Mehrzahl der Menschen aufweist.

Je länger aber die Unterernährung dauert, um so mehr wächst die Gefahr des Ausbruchs einer aktiven Tuberkulose. Das haben die Kriege- und Nachkriegsjahre beider Weltkriege in erschütternder Weise gezeigt. Die Tuberkulose ist die Nachkrankheit der Unterernährung Nr. 1.

H. GLATZEL führt in seiner ausgezeichneten Darstellung der Ernährungskrankheiten [(Z) S. 471 (1954)] über 30 Arbeiten der letzten 10 Jahre an, die sich mit dieser Frage beschäftigen (Lit. dort). SCHÖN u. VITARB (Z) fanden bei der Durchleuchtung von 1823 dystrophischen Rußlandheimlehrern in 14,8% eine aktive Lungentuberkulose und in 9,2% floride und abklingende tuberkulöse Pleuritiden im ganzen also bei 23,5%. Die Erkrankungen war der Prozentsatz noch weit höher 117 aktive Tuberkulosen bei 296 Dystrophikern [LABRAND zit. bei P. SCHÖN (Z)].

Auch die Steigerung der Mortalitätszahlen für die Tuberkulose in den Hungerjahren um 20—30% und der Morbiditätszahlen in noch größerem Ausmaß sprechen für die katastrophale Bedeutung der Unterernährung für diese Krankheit. Versicherungstechnisch ist die Frage wichtig, wie groß der Zeitraum zwischen letzterer noch als KDB anzuerkannt werden kann. Tuberkulose sein darf damit dafür meines Erachtens mit leicht vier Jahre an, wobei in Rechnung gestellt ist, daß die Tuberkulose meist schleichend beginnt und daher in ihren ersten 15 Jahren nur selten erfaßt wird (vgl. dazu auch MÜLLER 1951).

Auch gegenüber anderen Infektionskrankheiten ist die Anfälligkeit der Dystrophiker zuweilen vermehrt (vgl. dazu auch MÜLLER 1951).

Als um eine Nachkrankheit handelt es sich dabei mehr um eine Komplikation, dann angenommen werden kann, wenn der Infekt bereits kurze Zeit nach Beendigung der Dystrophie einsetzt.

Als zweite häufigste Nachkrankheit sind die vegetativen Neurosen in Form von Herzklappen-Schweißausbrüchen, Durchfällen, Magenbeschwerden und Fieber Schubenzuziehungen zu erwähnen. Sie werden heute einer Vorderschleife als regetative Dystonie zusammengefaßt. Sie sollen bei Rekonvaleszenten von Dystrophie etwa doppelt so häufig vorkommen (bis 60%) als bei Nicht-Dystrophikern. Sie können viele Jahre dauern (DITZ u. a. (Lit. bei E. OLSEN 1957)). Sicher ist, daß diese Dystrophiefolge manchmal lange die körperliche Ausheilung der Krankheit in Form von stark herabgesetzter körperlicher und zum Teil auch psychischer Leistungsfähigkeit überdauert.

Von nicht infektiösen Gefäßveränderungen sei die Neigung zu intravasalen Thrombosen erwähnt (LAMY, LAMOTTE u. VITARB (Z)).

In das Gebiet der dystrophischen Kreislaufschäden gehören auch die merkwürdigen Blutdruckveränderungen. Während der Hungerzeiten selbst pflegen die Werte herabzugehen selbst bei manchen Formen der Hypertonie. Nach der Aufütterung aber schnellen die Werte sehr oft über das Normalniveau hinaus. Dies zeigen besonders deutlich die Angaben der 1. Medizinischen Klinik in Leningrad für die Jahre 1940 (vor dem deutschen russischen Kriege) bis 1944. Die Gesamtaufnahmen an Hypertonikern in diesem Institut stiegen von 1940 mit 10 auf 500 im Jahre 1943 an, dann 1944 auf die immer noch stark erhöhten Werte von 300 herabzugehen. Die Zahl der Intopsien von Hypertonikern

## V Behandlung der Unterernährungsschäden Theorie und Praxis der Überernährung

Die leitenden Gesichtspunkte für die Behandlung der Unterernährung und ihrer Folgeerscheinungen liegen auf der Hand. Wenn möglich müssen die Ursachen beseitigt werden und der Organismus muß wieder auf einen normalen Stoff- und Kraftbestand gebracht werden. Liegt ein ernstes oft unheilbares Leiden zugrunde, so kann das außerordentlich schwer ja unmöglich sein. Man denke an schwere Tuberkulosen, inoperable maligne Tumoren, Leukämien, Lymphogranulomosen, aplastische Anämien, Sepsis usw. Mit einer sehr raffinierten Ernährungstechnik kann es auch hier manchmal gelingen, den Ernährungszustand zu heben. Aber es ist das fast immer nur ein vorübergehender Erfolg, solange nicht die causa peccans beseitigt wird.

Sehr viel einfacher und günstiger liegen die Verhältnisse, wenn die Unterernährung wie in den Nachkriegsjahren durch den Zwang äußerer Verhältnisse d. h. die Unmöglichkeit, die geeignete Nahrung sich zu beschaffen, bedingt ist.

Mit der Beseitigung einer Unterernährung mäßigen Grades d. h. unter 20% brauchen wir uns hier nicht zu befassen. Sie ist kein ärztliches, sondern ein volkswirtschaftliches Problem, das nach und nach seine Lösung findet. Der Tiefpunkt der letzten Unterernährungsperiode wurde im 1. Halbjahr 1948 mit 1200 Cal, 42 g animalischem Eiweiß, bei 384 g Gesamteiweiß und 74 g Fett für den Normalverbraucher erreicht. Seitdem ging es zuerst langsam, ab 1949 rascher wieder aufwärts.

Es war nicht Sache und Vermögen der Ärzte, die allgemeine Ernährung zu verbessern. Sie konnten nur ihren Schutzbefohlenen Nahrungsmittelzulagen ver-schreiben. Nach den ministeriellen Verfügungen in Bayern betrugen diese im September 1946: 15 kg Brot, 1500 g Nahrungsmittel, 750 g Fleisch, 375 g Butter, 750 g Käse monatlich sowie  $\frac{1}{4}$  l Vollmilch täglich mit 524 Cal pro Tag für mindestens 20% untergewichtige Erwachsene und mindestens 10% untergewichtige Kinder. Ähnliche Anordnungen waren in anderen Ländern der Westzone getroffen. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß diese Mengen für eine Auffütterung völlig ungenügend waren. Sie konnten höchstens das Tempo der weiteren Gewichtsabnahme verlangsamen. BAYSI (Z) hat in sehr sorgfältigen Untersuchungen festgestellt, daß mindestens 2000—2200 Cal notwendig sind, um auf einem wesentlich gegenüber der Norm erniedrigten Niveau wenigstens in den meisten Fällen ein Stoffwechselgleichgewicht wiederherzustellen. Es besteht auch die Möglichkeit, durch zusätzliche Nährstoffe eine gewisse Abhilfe zu schaffen (GE-MEINHARDT u. a.). In erster Linie ist hier die Trockenhefe zu nennen, die die Zellstoff-Fabrik Waldhof bei Mannheim in einer sehr wohlgeschmeckenden Qualität in den Handel bringt. Sie enthält 52% Eiweiß, das an Wertigkeit dem tierischen Eiweiß nahesteht, 26,7% Kohlenhydrate, 3% Fett und sämtliche Vitamine der B-Gruppe mit 346 Cal pro 100 g. Es handelt sich also um ein sehr gehaltvolles Nahrungsmittel, das täglich in Mengen von 50—80 g als Brotbelag, in Suppen mit Gemüse und Nahrungsmitteln, vor allem Makkaroni, ohne Bedenken eingenommen werden kann. Ein Milch-Hefe-Sojatrockenpulver bringt die Pharmachemie Hamburg, unter dem Namen Santose, in den Handel. Ein außerordentlich wertvolles zusätzliches Nahrungsmittel ist auch das Sojamehl mit 42,5% Eiweiß, 24,3% Kohlenhydraten, 20% Fett und 459 Cal. Leider stand es nur in geringen Mengen zur Verfügung, da in Deutschland noch viel zu wenig Sojabohnen angepflanzt werden. Weiter erwähne ich noch das Aminotrat der Nordmarkwerke Hamburg, ein vollwertiges konzentriertes Aminosäurengemisch in Körnerform, aber auch hier scheiterte leider ein großer Verbrauch an der Preisfrage.

Exzessiv Unterernährte und vor allem Ödemkranke gehören ins Krankenhaus da sie nur da geheilt und wieder in die Höhe gebracht werden können. Nur die Krankenhäuser waren damals im allgemeinen mit Nahrungsmitteln genügend versorgt. In Bayern betrug damals der Verpflegungssatz 1515 Cal pro Tag für Tuberkulose sogar 3600 Cal. Außerdem bestehen im Krankenhaus genügend Ausgleichsmöglichkeiten zwischen Kranken mit höherem und niedrigerem Nahrungsbedarf. Ähnliche Zuteilungen durften auch in anderen Gebieten Deutschlands bestanden haben.

Wie hat sich nun die Auffütterung speziell die Beseitigung der Ödeme zu gestalten?

Da der Hauptmangel nicht nur die Calorien sondern vor allem das animalische Eiweiß und das Fett betrifft so ist Zufuhr von Fleisch bzw. Innereien, Milch, Eier, Käse und Butter das Vordringlichste während die Kohlenhydrate möglichst zurücktreten müssen. Letzteres gilt vor allem für Kranke mit Kohlenhydratgarungsdyspepsie und Mehlschadenkinder. Oft wird bei Ödemkranken die Wasserabscheidung durch Fett starker gefordert als durch Eiweiß was schon im ersten Weltkrieg beobachtet wurde.

Viele der Unterernährten stürzen sich mit Heißhunger auf die lang entbehrten Nahrungsmittel und wollen sich sofort satt essen. Andere vor allem Ödemkranke haben schon lange ihren Appetit verloren und müssen erst wieder zu normalen Quantitäten von Nahrung gewöhnt werden.

In jedem Falle muß die Auffütterung langsam vor sich gehen. Die Verdauungsorgane können sich nicht sofort auf die Benützung großer Nahrungsmengen umstellen. Die allgemeine Afermentie läßt sich nicht mit einem Schläge beseitigen und der oft schon geschädigte Darm muß erst allmählich in die Verarbeitung einer normalen Kost gewöhnt werden. Werden diese Faktoren nicht berücksichtigt so kann es zu sehr stürmischen Erscheinungen von seiten des Magens und Darms kommen. Ubelkeit, Erbrechen und Durchfälle. Selbst Ileus ist beobachtet worden. Die plötzliche Belastung der Hungerleber kann zu Icterus führen. Ver einzelt ist es sogar in Konzentrationslagern nach Besetzung durch alliierte Truppen durch plötzliche reichliche Verpflegung zu Todesfällen gekommen. Auch nach histemg gierigem Verschlucken des Inhaltes von Carepaketen in großen Mengen in der Zivilbevölkerung sind mir solche Todesfälle bekannt geworden.

Aus den angeführten Gründen empfiehlt es sich den Nahrungsbedarf in den ersten Tagen nur zu einem Drittel mit Milch, Eiern, Fleisch, kleinen Mengen von Butter und Kohlenhydraten in Form von Weißbrot oder Hafermehl zu decken.

In dem Maße wie diese Nahrung verdaut und resorbiert wird kann dann die Zufuhr langsam zunächst bis auf die Höhe des Bedarfs und dann zu 20% darüber hinaus erhöht werden. Ein starres Schema für das Vorgehen läßt sich weder nach der quantitativen noch der qualitativen Seite geben da der Zustand der Verdauungsorgane vor Einleitung der Ernährungstherapie beim einzelnen verschieden ist wie die Ictaktionsweise auf die Auffütterung. Die Nahrung muß möglichst bei Bettruhe allmählich auf mindestens 2000 Cal mit 100 g Eiweiß davon mindestens zur Hälfte tierischem und 50—90 g Fett gebracht werden. Beim trockenen Hunger kommt man auf diese Weise schon nach 1—2 Wochen zu deutlichen Körpergewichts- und Eiweißansätzen.

Schwerer und komplizierter liegen die Dinge manchmal beim Hungerödem. Hier sind positive N Bilanzen oft viel schwerer zu erreichen. Nach den eingehenden Untersuchungen von BAYL (Z) wird bei einer Calorienzufuhr von 4000 Cal und 70 g Eiweiß nicht nur diese Menge manchmal quantitativ wieder zersetzt sondern sie reißt noch Körperweiß mit in die Verbrennungen hinein. Bei einzelnen lipodystrophischen Kranken konnte auch eine mäßige Erhöhung des endogenen



Eiweißzerfalls nachgewiesen werden. Im allgemeinen konnte ein N Gleichgewicht erst bei 2200—2300 Cal und 80—90 g Eiweiß und eine positive Bilanz erst bei 2300 bis 2700 Cal und 100—120 g Eiweiß erzielt werden. Nach BANSIS Untersuchungen wird bei Hungerodemkranken der Schwefel noch stärker als der Stickstoff abgebaut, so daß sich hier noch besondere Zusätze von Cystin und Methionin eventuell zusammen mit dem Methylspender Cholin zur Kost empfehlen. Wegen der Möglichkeit avitaminotischer Komponenten ist zusätzlich auch für genügende Vitamine zu sorgen, besonders hinsichtlich B<sub>1</sub> und A.

*Diuretica* selbst das sonst so glänzend wirksame Salvyrgan oder Novasuroil sind nur von geringem Effekt. In sehr hartnackigen Fällen können vorsichtige Bluttransfusionen (300 cm<sup>3</sup>) intravenöse Injektionen von Aminosäuregemischen und Periston weiterhelfen.

Bei Bettruhe die zunächst streng eingehalten werden muß, kommt es bei der geschilderten Behandlung, die mit möglichst geringer Flüssigkeitszufuhr (etwa  $\frac{1}{2}$  l) kombiniert werden muß, schon nach wenigen Tagen zu einer überschießenden Diurese und dann auch bald zu Gewichtsstürzen. Oft allerdings dauert es Wochen und Monate, bis die Ödeme und Hohlenergie usw. ganz ausgeschieden sind, selbst bei bester Ernährung. Wie ich früher schon erwähnte, kann man fast sagen, das Verschwinden der Ödeme dauert in der Regel fast solange wie ihr Entstehen und Bestehen.

Wenn auch in der Behandlung der Unterernährungszustände die richtige Nahrungszufuhr an 1. Stelle steht, so sind doch manchmal zusätzlich auch Medikamente wünschenswert. Einmal sind es die Cardiacs aller Art bis hinauf zum Strophantin, das man aber nur bei ausgesprochener Herzinsuffizienz geben sollte. Bei stärkerer Anämie kommen Eisen- und Arsenpräparate usw. in Betracht und ferner auch Leberpräparate (Cytobion). Bei der trockenen Unterernährung sind oft Nebennierenrindenpräparate zweckmäßig, wie sie GÜZZON empfohlen hat. Percorten (10—30 mg als Injektion) neuerdings vor allem Decortintabletten bewirken danach Energieeinsparung, Verbesserung der Kohlenhydrat- und Eiweißbilanz, Pseudoglobulinanstieg und Erhöhung des Blutdrucks und der allgemeinen Vitalität. Wegen seiner Neigung zu Wasser- und Hochsalzretentionen kommt Percorten für die Ödemkrankheit nicht in Betracht, auch für die Ansatzphase ist es nicht indiziert. Während der Percortengaben ist stets die Flüssigkeits- und Salzzufuhr erheblich zu beschränken.

Über die Erfolge der Behandlung wurde schon in dem Abschnitt Prognose berichtet. In der Klinik sind sie ausgezeichnet. Hier stirbt nur ausnahmsweise einmal ein Kranker im irreversiblen Endstadium oder an einer Komplikation bzw. einem Begleitleiden. Zu Hause ist es manchmal anders, durch die Schuld der Angehörigen, welche die Kranken nicht rechtzeitig ins Krankenhaus schaffen.

Diäterschädigungen pflegen nur ganz selten und meist nur bei älteren oder sonst kranken Personen zurückzubleiben. Auch die schon erwähnte Lipodystrophie von BANSI läßt sich gewöhnlich bald beseitigen.

Glücklicherweise hat die Ödemkrankheit heute nur noch historisches Interesse. Unter den Eingessessenen kommt sie schon seit Jahren nicht mehr vor und sie wird in Deutschland ganz verschwinden, wenn der letzte Soldat aus russischer Gefangenschaft wieder heimgeliebt ist.

Die Überernährung oder Auffütterung spielt im ärztlichen Handeln allgemein und zu allen Zeiten eine so überragende Rolle, daß ihr noch einige allgemeine theoretische und praktische Betrachtungen gewidmet werden müssen.

Eine Überernährung oder Mast liegt dann vor, wenn die Nahrungszufuhr bei normaler Resorption den Erhaltungsbedarf übersteigt. Sie ist im Prinzip überall da angezeigt, wo der Ernährungszustand aus irgendwelchen Gründen stärker

gelitten hat. Die verschiedenen Ursachen der Unterernährung in Gestalt von Krankheiten wurden schon erwähnt; dazu kommen noch gewisse Formen konstitutioneller Magerkeit bei asthenischen Zuständen und Habitusformen wie z. B. dem STILLERSchen Habitus und LUXUSkonsumenten, welche die Nahrungsaufnahme mit besonders starken Oxydationssteigerungen beantworten (GRAFE). Gerade bei diesen Formen fragt es sich aber sehr, ob hier Mastkuren stets am Platze sind. WENN hat es für einen Sinn, asthenische Menschen mit Fett zu beladen und den zarten Organismus mit einer Mehrarbeit zu belasten, der er unter Umständen kaum gewachsen ist; denn darüber dürfen wir uns keinen Illusionen hingeben, daß wir selbst mit der zweckmäßigsten angelegten und hinsichtlich des Gewichts ansatzes erfolgreichsten Überernährung nicht etwa die Konstitution eines Menschen ändern können. Erst recht wäre es verfehlt, konstitutionell oder endogen Magere mit abnorm hohen Zersetzungen zu weiterer Steigerung ihrer Oxydationen zu stimulieren. Diese Beispiele zeigen, daß jeder Schematismus in der Indikationsstellung einer Mastkur schädlich ist. Es handelt sich nicht um ein einfaches Pechenexempel etwa in dem Sinne, daß jedes errechnete Gewichtsdefizit wieder angemastet werden muß, sondern in jedem einzelnen Falle ist zu erwägen, ob eine Überernährung überhaupt notwendig oder nicht sogar schädlich ist. Letzteres ist vor allem oft bei Herzkranken der Fall, zumal wenn eine Neigung zur Dekompensation besteht.

Die geeignetsten Kranken für die Überernährung sind in der Regel diejenigen, welche durch den Zwang äußerer Verhältnisse oder durch eine vorausgegangene zehrende Krankheit (Infektion, Magendarmkrankung, Psychose oder nervöser Erschöpfungszustand usw.) in ihrem Ernährungszustand starke Einbußen erlitten haben. Hier pflegen Mastkuren auch am erfolgreichsten zu sein. Unter Umständen kann es auch bei chronischen Infektionen wie z. B. Tuberkulose und gewissen Nervenkrankheiten notwendig sein, normale Körpergewichte zu erhöhen.

Im ganzen ist der Erfolg einer Überernährungskur hinsichtlich Größe und Raschheit der Gewichtszunahme abhängig von der Stärke der Überernährung.

COX, NOORDEN und SALOMON geben auf Grund eines sehr großen Beobachtungsmaterials folgende Durchschnittswerte für den Effekt von Mastkuren an (Tab. 50):

Solche Zahlen haben aber meist nur für die ersten ein bis zwei, höchstens drei Wochen Gültigkeit, da die Erfahrung zeigt, daß bei weiterer Fortsetzung der Überernährung die Gewichtsgewinne in der Regel geringer werden und schließlich fast ganz ausbleiben. HALL, WHITE und SPRIGGS haben zuerst darauf aufmerksam gemacht. Die Ursachen dafür sind gleiche äußere

Tabelle 50. Gewichtszunahme bei Mastkuren (nach COX, NOORDEN u. H. SALOMON)

Täglich bei Nahrungszunahme (in g)	Wöchentliche Gewichtszunahme
500—800 Cal	800—1000 g
800—1 000	800—1 000 g
1 000—1 800	1 000—1 200 g

Bedingungen (Motilität, Psyche usw.) vorausgesetzt. In erster Linie sind es Änderungen im Wasserhaushalt, der für die Gewichtsentwicklung von größter Bedeutung ist. Während anfangs die Nährstoffe (Glykogen und Eiweiß) durchschnittlich mit der vierfachen Menge Wasser zum Ansatz kommen, läßt dann mit steigender Fettbildung die Wasserretention nach, so daß schließlich Fett und sogar Eiweiß zum Teil trocken angesetzt werden und sogar überschießende Wasserabgaben eintreten können. Dazu kommt, daß bei manchen Menschen die Oxydationen unter dem Einfluß der Überernährung sehr stark ansteigen, so daß rein kalorisch bilanzmäßig auch die Ansätze an Nährstoffen abnehmen müssen. Sehr deutlich zeigt das folgende Beobachtung von GRAFE: Bei einem 42-jährigen Kranken, der durch ein stenosierendes Ulcus pylori

fast 50% seines Körpergewichtes verloren hatte und dann nach erfolgreicher Operation intensiv überernährt wurde (vgl. Tab. 51)

Die Betrachtung der drei letzten Spalten von Tab. 51 zeigt, daß die gleiche Nahrung von etwa 2560 Cal am 16. II nur um 8% am 26. II bereits um 20% am 8. 7 sogar um 32% die Verbrennungen gesteigert hatte, so daß anfangs bei einer Überernährung von 200% etwa 80% zuletzt nur 37% zum Ansatz zur Verfügung standen.

Die gleiche Tabelle Stab. 11 (I u. 2. Zeile) illustriert aber noch eine zweite für die Praxis der Überernährung sehr wichtige Tatsache, daß nämlich zu Beginn der Überernährung der Stoffwechsel in der Ruhe durch die ersten reichlicheren Nahrungszufuhren gewaltig gesteigert ist. Das gleiche hatte früher schon SYENSON bei der Auffütterung von hochgradig unterernährten Typhuskranken im Anfang der Rekonvaleszenz gezeigt.

Es ist daraus der Schluß zu ziehen, daß wie schon erwähnt eine Überernährung, zumal bei stark Unterernährten nicht plötzlich einsetzen darf, sondern erst allmählich im Laufe von Tagen oder sogar von Wochen zur gewünschten oder noch möglichen Stärke anwachsen darf. Rasche, sprunghafte Gewichtsansätze in den ersten Tagen meist durch Wasserretentionen bedingt, blenden zwar, kommen aber erfahrungsgemäß rasch zum Stillstand, während bei langsamem Anstieg der Überernährung der Enderfolg meist ein besserer ist. Die Ökonomie des Organismus wird weit weniger belastet, auch hinsichtlich des Verdauungstractus.

Der Effekt der Überernährung für den Eiweißbestand des Körpers ist viel diskutiert worden. Altere Tierversuche der klassischen Stoffwechselphysiologie (Lit. bei VORR) haben hier viel Verwirrung angerichtet, da ihre Resultate kritiklos verallgemeinert wurden. Zunächst zeigt sich, daß der unterernährte Organismus außerordentlich rasch seinen normalen Eiweißbestand wiederherstellen kann. So war bei starker Überernährung in einer Versuchsreihe von GRAFE u. GRAHAM der N-Verlust einer 3wöchigen Hungerperiode in einer Woche wieder eingeholt. Je größer die Eiweißverluste vorher mit um so kleineren Mengen können sie wieder ersetzt werden. Das geht aus den bekannten älteren Versuchen von F. MÜLLER, KLEMPERER, NEBELHAU, SYLSON, BENEDICT u. SURANYI u. a. und Beobachtungen der Kriegs- und Nachkriegszeit von HOESSLIN sowie KESTNER u. Mitarb. hervor. Es kann hier keine Rede davon sein, daß etwa wie bei Hunden die ausschließlich mit Fleisch überernährt wurden, die N-Bilanz rasch einem Gleichgewicht zustrebt. Bei der Überernährung mit einer gemischten, selbst relativ eiweißarmen Nahrung ist sogar das Gegenteil der Fall, indem selbst nach Ausgleich der Defizite der N-Ansatz nahezu unbegrenzt weitergeht. Ein reiches Beobachtungsmaterial liegt hier vor (Lit. bei GRAFE). Nur ein paar besonders hohe Zahlen seien hier erwähnt. So beobachteten WHITE u. SPRIGGS eine Gesamt-N-Retention von 661 g, GRAFE u. KOCH von 535 g. Selbst aus normalem Ernährungszustand heraus konnten MEYER u. DENGLER noch N-Ansätze von 371 g, VOLLER von 210 g erzielen. In keinem dieser Fälle findet sich ein Anhaltspunkt dafür, daß das Ende der maximal möglichen Eiweißretentionen erreicht war. Damit stimmen ältere und neuere Tierversuche von SCHULTZE u. MARKER, HENNEBERG u. PFEIFFER u. a. (Lit. bei GRAFE) und neuere Tieranalysen gut überein.

Es kann also keinem Zweifel unterliegen, daß eine Eiweißmast möglich ist und zwar sogar in erheblichem Maße, man möchte fast sagen unbegrenztem Maße. Die Eiweißsubstanz ist zum Teil aber biologisch etwas anderes als das lebende Protoplasma. PFLÜGER bezeichnete es als unbekannte Mastsubstanz, v. NOORDEN als Reserve-eiweiß, FRANKEL vielleicht am richtigsten als totes Eiweiß. Es wird wie Glykogen und Fett als Mastsubstanz in Tropfen oder Schollenform in den Zellen abgelagert und ist darin von W. BERG u. a. farberisch aufgefunden worden.



Umwandlung von Kohlenhydraten in Fett geht nach Untersuchungen von WEITHEIMER und SCHÖNHEIMER nicht in der Leber sondern in den Fettdépôts selbst vor sich da hier sehr große Glykogenmengen (bis 65%) und schweres in Kohlenhydraten eingebautes Wasser sogar zu 98% sich nachweisen lassen. Auf dem Umwege über die Kohlenhydrate oder ihre Ketosäuren direkt sind auch die Eiweißkörper Fettsbildner.

Als Fettsbildner sind aber die Kohlenhydrate für Mastkuren unzuweckmäßig da bei dem Umwandlungsprozeß deutliche Mengen Wärme dem Körper ohne Nutzen verloren gehen (nach LUSK (2) bei der Entstehung von 100 g Fett aus 270 g Zucker 47.2 Cal etwa 5% des Ausgangsmaterials).

Somit sind die Richtlinien für die Überernährungskuren in den Hauptzügen festgelegt. Die Praxis ihrer Durchführung hat aber noch mancherlei anderes zu berücksichtigen.

Voraussetzung für die Zumessung der Kost ist natürlich die Kenntnis des Nahrungsbedarfs. Dieser wird entweder durch einen Grundumsatzversuch direkt bestimmt wie sich bei Kranken mit abnormem Stoffwechsel stets empfiehlt oder in der auf S. 17 angegebenen Weise berechnet. Bei sehr unterernährten Kranken empfiehlt es sich wie schon oben ausgeführt zunächst nur den Nahrungsbedarf zu geben und die Überschüsse langsam zu steigern unter genauer Kontrolle des Gewichtes. Solange mit niedrigen Zulagen das Gewicht weiter steigt ist es ratsam dabei zu bleiben und erst bei Gewichtskonstanz sie zu erhöhen. Um die Spanne zwischen Zufuhr und Bedarf möglichst groß zu gestalten ist es ratsam besonders im Anfang der Mastkuren Bettruhe zu verordnen, daneben bei nervösen oder schlaflosen Patienten kleine Mengen von Beruhigungsmitteln wie z. B. Luminal 3mal 0.05—0.1 oder in leichteren Fällen in Form der Luminaltabletten oder Valminetten. Die Hauptsache an der Kost ist ein hoher Caloriengehalt wie er erzielt wird kommt erst in zweiter Linie in Betracht und hängt weitgehend von Geschmack und Neigung der Kranken ab.

Unter den Nährstoffen sollte wegen seines Calorienreichtums und seiner Ökonomie das Fett durchaus an erster Stelle stehen. Am zweckmäßigsten wird es außer in Milch und Rahm in Form von Butter gereicht da es in dieser Form auch in großen Mengen unsichtbar für den Kranken verabfolgt werden kann. Fett in Form von Schmalz oder Speck begegnet meist bald größeren Widerständen. Über 200 bis 250 g Fett wird man kaum in Deutschland auf längere Zeit täglich beibringen können. Gegen größere Mengen bestehen auch Bedenken von seiten des Magendarmkanals. Empfindlichere Kranke bekommen dann meist Übelkeit und Durchfälle. Erst recht gilt das für Magendarmleidende oder Basedowkranke. Der Menge nach werden die Kohlenhydrate den Hauptteil der Nahrung bilden. Zucker so viel wie möglich daneben Zerealien und erst in letzter Linie die voluminösen und rasch sättigenden und calorienarmen Gemüse. Als Vehikel für die Fettzufuhr wegen der Vielseitigkeit ihres Geschmacks und ihres Vitaminreichtums wird man sie aber nicht entbehren können.

Das Eiweiß das im Durchschnitt 100 g nicht unter und 200 g nicht überschreiten sollte laßt sich am besten in Form von Eiern, Fleisch oder Fisch sowie Käse verabfolgen.

Es gibt in der Literatur eine Fülle von Mastkurschemata (so von BRUGSCH, JURGENS, KISSLING, STRAUSS v. NOORDEN u. SALOMON, UMBER, POSENFELD, McLESTER u. a.) sie können aber nur als Richtlinien dienen da sie genau durchgeführt immer nur für einzelne Kranke passen. Es laßt sich eben ohne weitgehende Rücksicht auf den Geschmack des Kranken auf die Dauer keine Mastkur durchführen. Der erfolgreiche Diätetiker kann sich an kein Schema binden. Es ist der große Vorteil einer Diätküche wie sie allgemein auch in Deutschland in internen

Kliniken und Krankenhäusern ja selbst in allen guten Sanatorien bestehen daß hier bis in die kleinsten Kleinigkeiten hinein auf die Wünsche der Kranken individuell eingegangen werden kann. Natürlich kann auch eine sorgsame und umsichtige Hausfrau es ebenso gut manchmal sogar noch besser erfüllen sofern die nötigen Mittel zur Verfügung stehen.

Wenn ich im folgenden auch meinerseits ein Schema für eine Mastkur gebe so geschieht es nur um zu zeigen welches Vorgehen sich mir am meisten bewährt hat nicht etwa um über andere Methoden weniger günstig zu urteilen oder gar um sich auf die folgende Kostverordnung festzulegen.

Folgender Kostplan (Tab. 52) ist berechnet für einen Mann von 170 cm Länge ikg Gewicht bei einem Nahrungsbedarf von 1700 Cal bei maximaler Steigerung der Überernährung (auf etwa 100%).

Tabelle 52 Schema für eine Mastkur (Wurdeger Klinik)

	EL	EL	EL	EL
	EL	EL	EL	EL
Vorfrühstück				
50 g Hafergrütze	30			
15 g Butter	10	130		
115 g Milch	31	12	13	40
1 Frühstück				
200 g Milch mit Tee oder Kaffee			126	117
50 g Sahne			54	100
50 g Brot Brotchen Hörnchen oder Toast	68	90	70	134
10 g Butter	17	1	100	107
10 g Zucker	34	90	03	131
1 Ei	10	12	100	117
2 Frühstück	56	03	53	40
3 g Speck am besten gebacken				74
1 Ei				
100 g Bouillon	10			
Mittagsessen	36	03	170	164
100 g Pouillon oder Gemüsesuppe	14	10	20	74
10 g Fleisch oder Fisch				30
100 g Gemüse berechnet als 5 Kartoffeln	10	08	10	00
100 g Kartoffeln in Fett oder gebraten	480		100	300
100 g Linsensuppe berechnet als Griespudding	40	91	03	60
80 g Fruchtsauce	01	210	01	90
50 g Linsen in Gemüse oder Kartoffeln	08	03		10
Nachmittags	13	100		40
200 g Milch zum Kaffee oder Tee evtl. mit Kakao		04	40	30
10 g Zucker				
30 g Brot oder Brötchen	64	96		134
15 g Butter				40
Abendessen	04	100		3
5 Eier	10	12	106	117
50 g Fleisch				
100 g Gemüse berechnet als Blumenkohl	11	06	106	148
100 g Kartoffeln	160		40	100
50 g Milch	19	21	44	60
50 g Käse (halbschmelz)	21	10	01	90
50 g Obst berechnet als Bananen	68	96	2	134
30 g Butter	80	03	190	07
	20	410		200
		04		234
	1089	204	204	334

In die vorstehende Kostverordnung ist nicht eingesetzt der Alkohol der bei vielen Menschen ein besonders starker Appetitunreger ist und in manchen Fällen vor allem in Form von Sudwein evtl auch abends in Form von Bier kaum entbehrt werden kann

Wichtiger als alle Kostvorschriften hinsichtlich der einzelnen Nahrungsmittel sind genaue quantitative Angaben. Leider ist gerade in Fragen der Diät das quantitative Denken vieler Ärzte sehr wenig geschult. Allgemeine Angaben genügen vor allem für die im Privathause durchzuführenden Mastkuren keineswegs sondern der Kostplan muß unter Mitwirkung der Kranken auf dessen Wünsche weitgehend Rücksicht genommen werden muß an der Hand von Nahrungsmitteltabellen in Gramm genau aufgestellt und berechnet werden. Für eine summarische Orientierung und Berechnung hinsichtlich der meisten Anordnungen genügt die große Tabelle auf S. 146. Umfassender und vollständiger ist die Zusammenstellung von SCHALL u. HEISSELEP die auch die Verdaulichkeit, den Vitamin- und Salzgehalt der Speisen mitangibt, ferner die neuesten Tabellen von HEUPKE u. POST sowie GLATZEL (1934). Die ausführlichsten Angaben finden sich bei J. KONIG doch wird man für praktische Fragen der Diät kaum je in die Lage kommen zu diesem Standardwerk greifen zu müssen.

Zur Unterstützung von Mastkuren sind eine Fülle von Nährpräparaten in den Handel gebracht worden. Eine Zusammenstellung der gebräuchlichsten Nährpräparate mit Angaben über Zusammensetzung und Nährwert findet sich bei SCHALL. Meist sind es Eiweißpräparate mit hohem N-Gehalt. Besonders appetit anregend sind die Fleischarteakte von denen der LIENIGSche immer noch an der Spitze steht. Im übrigen haben Somatose, Plasmon und Sanatogen und neuerdings Vitox und vor allem Tartex Hefepreparate am meisten Eingang gefunden. Auch Organpräparate sind beliebt z. B. das aus Gehirnschubstanz gewonnene Promonta für das PUNKE und SCHITTENHELM sich eingesetzt haben. Der Wert solcher Nährpräparate wird wohl im allgemeinen beim Publikum etwas überschätzt. Es sind ja meist nur Nährstoffe in konzentrierter Form zum Teil durch die Herstellung denaturiert. So entsprechen 100 g Somatose kalorisch etwa 200 g magerem Pindfleisch doch ist der Eiweißgehalt der Somatose um etwa ein Drittel höher.

Von Medikamenten im eigentlichen Sinne wurden die Beruhigungsmittel ohne die man oft nicht auskommen kann bereits erwähnt. Wesentliche Unterstützung besonders bei Anämischen bringen Eisen- und Arsenpräparate. Besonders letztere sind sehr zweckmäßig nachdem HEYRUS unter v. NOORDEN zeigte daß Arsen die Oxydation verlangsamten kann. Am zweckmäßigsten ist die Darreichung in einer auch für den Geschmack angenehmen Form wie die Tinct. ferr. arsenic. Athenstaedt. Die Arsensulfatose, Eisenredoxon oder ähnliche Präparate verstärkt wird natürlich die Wirkung durch subcutane Applikation z. B. in Form von Arsacetin, Solarson, Kakodyl, Asthonin u. dgl. doch wird bei sehr elenden und nervöslabilen Kranken diese Applikationsform oft auf Schwierigkeiten stoßen und deshalb unterlassen werden müssen.

Eine sehr wesentliche Bereicherung hat die medikamentöse Unterstützung von Überernahrungskuren durch das Insulin erfahren (Zusammenfassung bei E. VOOT). Es ist das Verdienst FALTAS diesen glänzenden Reservestoffbildner in die Behandlung Unterernährter eingeführt zu haben. Er ging dabei von dem Gedanken aus daß es auf diesem Wege gelingen mußte eine Hyperfunktion des Inselorgans herbeizuführen und so das Körpergewicht künstlich zu steigern. Seine eigenen Versuche übertrafen die Erwartungen indem in überraschender Weise auch der Appetit der Kranken manchmal bis zum Heißhunger sich steigert und so erst die Gewichtszunahmen besonders günstig ausfallen. Alle folgenden Untersucher von denen





In die vorstehende Kostverordnung ist nicht eingesetzt der Alkohol der bei vielen Menschen ein besonders starker Appetitanreger ist und in manchen Fällen vor allem in Form von Sudwein evtl. auch abends in Form von Bier kaum entbehrt werden kann.

Wichtiger als alle Kostvorschriften hinsichtlich der einzelnen Nahrungsmittel sind genaue quantitative Angaben. Leider ist gerade in Fragen der Diät das quantitative Denken vieler Ärzte sehr wenig geschult. Allgemeine Angaben genügen vor allem für die im Privathause durchzuführenden Mastkuren. Insofern sondern der Kostplan muß unter Mitwirkung der Kranken auf dessen Wünsche weitgehend Rücksicht genommen werden muß an der Hand von Nahrungsmitteltabellen in Gramm genau aufgestellt und berechnet werden. Für eine summarische Orientierung und Berechnung hinsichtlich der meisten Anordnungen genügt die große Tabelle auf S. 146. Umfassender und vollst. indiger ist die Zusammenstellung von SCHALL u. HEISSLER die auch die Verdaulichkeit, den Vitamin- und Salzgehalt der Speisen mitangibt, ferner die neuesten Tabellen von HEFFKE u. ROST sowie GLATZEL (1954). Die ausführlichsten Angaben finden sich bei J. KOVIG, doch wird man für praktische Fragen der Diät kaum je in die Lage kommen zu diesem Standardwerk greifen zu müssen.

Zur Unterstützung von Mastkuren sind eine Fülle von Nahrpreparaten in den Handel gebracht worden. Eine Zusammenstellung der gebräuchlichsten Nahrpreparate mit Angaben über Zusammensetzung und Nährwert findet sich bei SCHALL. Meist sind es Eiweißpräparate mit hohem N-Gehalt. Besonders appetit-anregend sind die Fleischextrakte, von denen der LIEBIGsche immer noch an der Spitze steht. Im übrigen haben Somatose, Plasmon und Synatogen und neuerdings Vitor und vor allem Tarter Hefepreparate am meisten Eingang gefunden. Auch Organpreparate sind beliebt, z. B. das aus Gehirnschubstanz gewonnene Promonta, für das PUBER und SCHITTENHELM sich eingesetzt haben. Der Wert solcher Nahrpreparate wird wohl im allgemeinen beim Publikum etwas überschätzt. Es sind ja meist nur Nährstoffe in konzentrierter Form zum Teil durch die Herstellung denaturiert. So entsprechen 100 g Somatose calorisch etwa 200 g magerem Rindfleisch, doch ist der Eiweißgehalt der Somatose um etwa ein Drittel höher.

Von Medikamenten im eigentlichen Sinne wurden die Beruhigungsmittel ohne die man oft nicht auskommen kann bereits erwähnt. Wesentliche Unterstützung, besonders bei Anämischen, bringen Eisen- und Arsenpräparate. Besonders letztere sind sehr zweckmäßig, nachdem HEYDUS unter v. NOORDEN zeigte, daß Arsen die Oxydation verlangsamen kann. Am zweckmäßigsten ist die Darreichung in einer auch für den Geschmack angenehmen Form wie die Tinct. ferr. arsenic. Athenstaedt. Die Arsenferritose, Eisenredoxon oder ähnliche Präparate verstärkt wird natürlich die Wirkung durch subcutane Applikation, z. B. in Form von Arsacetin, Solarson, Hakodyl, Asthomin u. dgl., doch wird bei sehr elenden und nervös labilen Kranken diese Applikationsform oft auf Schwierigkeiten stoßen und deshalb unterlassen werden müssen.

Eine sehr wesentliche Bereicherung hat die medikamentöse Unterstützung von Überernährungskuren durch das Insulin erfahren (Zusammenfassung bei E. Voot). Es ist das Verdienst FALTAS diesen glänzenden Reservestoffbildner in die Behandlung Unterernährter eingeführt zu haben. Er ging dabei von dem Gedanken aus, daß es auf diesem Wege gelingen mußte, eine Hyperfunktion des Inselorgans herbeizuführen und so das Körpergewicht künstlich zu steigern. Seine eigenen Versuche übertrafen die Erwartungen, indem in überraschender Weise auch der Appetit der Kranken manchmal bis zum Heißhungrig sich steigert und so erst die Gewichtszunahmen besonders günstig ausfielen. Alle folgenden Untersucher von denen



spricht. Bei ausgesprochenen klinischen Erscheinungen sind täglich 8—10 Dragees erforderlich. Schwächer ist das Detavit der gleichen Firmen, das neben 2400 IE Vitamin A noch 200 Vitamin D Einheiten enthält. Es schmeckt und riecht nicht mehr nach Tran, so daß es eßlöffelweise genommen werden kann (2—3 Eßlöffel bei der Avitaminose). Ein weiteres Präparat ist Arovit (Hoffmann-La Roche), ein Vitamin A-Acetat mit 50000 IE/Dragee.

Gegen die lokalen Augenstörungen empfiehlt C. BLOCH häufige Spülungen mit Aqua dest. Aufstreichen von sterilem Vaseline auf Conjunctiva und Cornea unter Schutzverband. Atropin bei Ulcerationen und Gefahr einer Iridocyclitis bei Panophthalmie. Entfernung des Bulbus. Neuerdings wird auch auf diesem Gebiete von den Antibiotika, besonders Penicillin, mit Pecht reichlich Gebrauch gemacht.

Die Erfolge der Therapie sind besonders in den Anfangsstadien ausgezeichnet. Fast alle Erscheinungen gehen ganz zurück, nur auf den Augen können Narben und Hornhauttrübungen zurückbleiben, wenn der Prozeß dort schon zu weit fortgeschritten war. Auch evtl. Steinebildungen in den harnableitenden Wegen bleiben natürlich zurück. Hinsichtlich der leicht vermeidbaren harmlosen A-Hypervitaminose mit Gelbfärbung (Xanthose) der Haut sei auf das Vitamin-Kapitel verwiesen.

Eine Vitamin A-Hypervitaminose, die sich bei Tieren leicht erzeugen läßt, kommt bei Menschen spontan nur beim Genuß sehr großer Mengen (etwa 330 g = 74 Mill. IE Vitamin A) von Eisbär- und Robbenlebern (RODAHL u. MOORE) vor.

Die Symptome sind im wesentlichen Schlafsucht, vermehrte Erregbarkeit und Kopfschmerzen, in schweren Fällen Hautabschuppungen. Die therapeutischen Dosen beim Menschen müssen schon um ein Vielfaches längere Zeit hindurch überschritten werden, um hypervitaminotische Symptome hervorzurufen.

## 2 Die B<sub>1</sub>-A- und Hypovitaminose (Beri Beri)

Diese gestaltenreiche Mangelkrankheit ist ein Leiden ganz vorwiegend des fernen Ostens. In China ist sie schon seit über 1½ Jahrtausenden bekannt. Ein chinesisches Lesebuch der Pathologie aus dem 7. Jahrhundert bringt schon eine gute Beschreibung (zit. bei J. SMIRAZONO). Die Chinesen nannten sie Kakke, was Beindunst oder Beinkrankheit bedeutet und sich auf eine alte Theorie bezieht, nach der ein gasförmiger Krankheitsstoff in die Beine eindringt (K. MURA). Die Japaner übernahmen im 17. Jahrhundert diesen Namen, als die gleiche Krankheit auch bei ihnen mit dem Verzehren von poliertem Reis gehäuft auftrat. Der heute übliche Name Beri Beri stammt anscheinend von BONRIUS (zit. bei SCHEUPE) aus Batavia, der im 17. Jahrhundert die ersten Nachrichten über dieses Leiden nach Europa brachte. Das Wort wird meist von dem hindustanischen Wort Beri = Schaf abgeleitet, angeblich weil der ataktisch paretische Gang der Kranken an den schwankenden Gang der Schafe erinnert. Es ist eine vorwiegend tropische und subtropische Krankheit, die gehäuft im südlichen Asien, den ostasiatischen Inseln, Japan, Indonesien, Vorderindien, vereinzelt auch in Madagaskar, Mauritius und Brasilien vorkommt. Nach AALSMERER ist die sogenannte okzidentale Beri Beri die vielfach bei Dipsomanen gefunden wird, ein grundlegend anderes Leiden.

In Europa war Beri Beri früher nur bei Eingewanderten aus den genannten Gebieten und in schlecht versorgten Gefangnissen und Gefangenenerlagern zu sehen. Hypovitaminotische Erscheinungen in Gestalt von Ödemneigung und Herzstörungen brachte die deutsche Hungersnot in den letzten Jahren der beiden Weltkriege und hinterher vermehrt mit sich. Vollentwickelte Krankheitsbilder scheinen aber nicht beobachtet zu sein, auch nicht in Konzentrations- und Gefangenenerlagern im Gegensatz zum Hungerödem, mit dem es sich auch kom-

binieren kann. Das ist erstaunlich, da nach STEPP u. Mitarb. (2) schon in normalen Zeiten die Vitamins B<sub>1</sub> Versorgung in Deutschland nicht immer optimal ist, zumal nicht bei Fieber, Hyperthyreose, Entzündungen mit ihrem erhöhten Bedarf.

Die Zahl der Todesopfer in Japan war zeitweise sehr groß (1923 nach BALZ u. Mitarb. 26 796 unter 133 248 Gesamtbevölkerung).

Die ersten klinisch-anatomischen exakten Beschreibungen stammen aus Japan von den beiden deutschen Ärzten BALZ u. SCHREIBER in den Jahren 1882/1890-97. Es kamen dann die epochemachenden Untersuchungen von EREMAN aus japanischen Gefangenen, die den exakten Beweis erbrachten, daß die Ursache der Krankheit das Essen von poliertem Reis ist. Mit der Isolierung des Thiamin aus seiner chemischen Isolierung und Synthese als Aneurin oder Thiamin sowie seiner heilenden Wirkung ist heute die Ätiologie völlig geklärt, so daß es sich erubrigt auf die älteren Theorien (Infektions-, Intoxikations- und Stoffwechseltheorie (Besprechung bei SHIMAZONO sowie BICKNELL u. FRESCOTT (2)) noch einzugehen.

Da ich über eigene Erfahrungen hinsichtlich der vollentwickelten Krankheit nicht verfüge, folge ich in der Beschreibung der ausgezeichneten Darstellung des wohl besten Kenners der Krankheit J. SHIMAZONO in Tokyo, der viele Tausende von Kranken gesehen hat und die wichtigste Literatur bringt. Ferner sei auf die ausführliche Bearbeitung des Vitamins B<sub>1</sub> und seiner Avitaminose von BICKNELL u. FRESCOTT (2) (mit 303 Literaturangaben) sowie von STEPP u. Mitarb. (2) verwiesen.

Die spontane Krankheit beginnt meist schleichend in den Sommermonaten oder im Frühherbst oft im Anschluß an starke Anstrengungen, Unfälle, Infektionen und Magen- und Darmkrankheiten und dauert mehrere Wochen und Monate sogar über ein Jahr.

Sie tritt in 4 verschiedenen Formen auf: 1. die nach Prävalieren des jeweiligen Hauptsymptoms benannt werden (die serbische 1. die trockene atrophische 2. die hydrophile und 3. die atrophische cardiale Form (Shoshin = Herzstoß) Beri Beri fulminans) 4. die atrophische cardiale Form (Shoshin = Herzstoß). Ein schweres allgemeines Krankheitsbild besteht meist nicht. Die genöthigsten sind zu Anfang Mattigkeit der Beine, leichte Ödeme, Hyperästhesien der Muskeln und zu Anfang Mattigkeit der Beine. Dann treten leicht endenden Herzklopfen vor.

Ein schweres allgemeines Krankheitsbild besteht meist nicht. Die genöthigsten sind zu Anfang Mattigkeit der Beine, leichte Ödeme, Hyperästhesien der Muskeln und zu Anfang Mattigkeit der Beine. Dann treten leicht endenden Herzklopfen vor. Reizbarkeit, Kopfschmerz und Schwindelgefühl im Shoshin nehmen die kardialen Störungen zu, denen ausgesprochene Dyspnoe, sich gewellt und gastro-intestinalen Störungen zu, auch Hautsymptome im Sinne hamorrhagischer Drüsen, können auftreten. Fieber besteht nur in schweren Fällen und ist auch hier anscheinend meist durch Komplikationen (z. B. Peakisierung einer alten tuberkulösen Angina, Influenza usw.) bedingt.

Von allen Organen scheitern diejenigen kardiovaskulären Art die konstantesten zu sein. Subjektiv sind es Herzklopfen bei kleinsten Anlässen, Druckgefühl und Atemnot. Das Herz zeigt bei der Untersuchung eine Verstärkung und Vergrößerung, des Spitzenstoßes nach links. Dilatation und Hypertrophie betreffen aber vorwiegend den rechten Ventrikel. Dem entspricht eine Akzentuation des 2. Pulmonaltones. Der 1. Ton kann an der Spitze und etwas höher unten bis zum Geräusch werden, doch ist es anscheinend nicht endlos an der Spitze der Herzspitze ist frequent, oft klein und weich bei gewöhnlich normalem maximalem aber oft niedrigem diastolischem Blutdruck. Erst mit bedenklicher Zunahme der Herzfrequenz fallen die Blutdruckwerte herunter. In den großen Gefäßen sind auf fallend häufig epigastrische Pulsationen und sehr laute Gefäßtöne besonders an

der Curialis zu finden. Das Beri Beri Herz ist sehr labil, was sich in der gesten, ten Rektion auf Atropin und Adrenalin äußert. Ausführliche Untersuchungen von ALMEER u. WACKERACH und von ALMEER allein ergaben, beim schwer geschädigten Beri Beri Herzen eine auffallende Verkürzung des P R Intervalles im Elektrokardiogramm. Di. ähnliche Veränderungen beim Froeschherzen, das in hypotonischer Salzlösung schlägt, gefunden werden, machte WENCKEBACH die sehr ansprechende Annahme, daß auch bei Beri Beri ein Ödem des Herzmuskels vorliegt. Ausgesprochene schwere Kreislaufinsuffizienz zeigt die akute perikardiale Form, die ihren Namen Shoshin nach dem Herzstoßen hat. Dyspnoe, Cyanose, allgemeine Prostration, kleiner, frequenter, arhythmischer Puls beherrschen das Bild, während es zu einer mangelhaften Blutverteilung mit stärkeren Stauungserscheinungen nur im Endstadium kommt.

Das zweite führende Symptom sind die Ödeme. Sie machen das Gesicht gedunsen und treiben die Fuß- und Beinkonturen auf. Die Ödeme sind meist nicht unfirmer Natur. Bei starkerer Wassersucht können sich Ergüsse in die Körperhöhlen einstellen. Die Genese der durch Herz- und Nierenaaffektionen nicht bedingten Hydrophilie ist ganz analog dem Hungerödem, noch umstritten. Meist besteht eine Hypoproteinaemie, Reststickstoffserhöhungen und Indicanämien. Finden sich anscheinend nur bei Herz- oder Niereninsuffizienz. Nur bei solchen Störungen finden sich auch Eiweiß und Formelemente im Harn. Eine Nephritis ist stets akzidenteller Natur. Neuerdings wird sie von AALSMEER auf eine NaCl-Stoffwechselstörung zurückgeführt.

Blut. Eine stärkere Anämie gehört nicht zu den Zeichen der unkomplizierten Beri Beri. Erniedrigte Zahlen für Hämoglobin und Erythrocyten können vorübergehend durch Hydrämie vergetauscht werden. Auch die Leukocytenzahlen sind in der Regel normal, nur im Shoshin sind sie oft erhöht. Zu erwähnen wäre noch eine häufige, aber nicht konstante Eosinophilie (bis 25 % in sehr schweren Fällen). Oft besteht eine Lymphocytose, die Blutplättchen sind deutlich vermehrt, bis zu einer Million und darüber. Die Produktion der Antikörper ist herabgesetzt, der opsonische Index erniedrigt.

Über dyspeptische Beschwerden wird in  $\frac{1}{4}$  bis  $\frac{3}{4}$  der Fälle geklagt. Selten sind es eigentliche Schmerzen, meist nur Appetitlosigkeit. Druck und Volle in der Magen- gegenl. sturmische Erscheinungen wie Übelkeit und Erbrechen in der Regel nur beim Shoshin, da aber als charakteristische Zeichen. Die Prüfung der sekretorischen und motorischen Funktion des Magens ergibt wechselnde Befunde, meist besteht Achylie. Stärkere motorische Insuffizienzen scheinen fast nie vorzukommen.

Die Darmtätigkeit ist meist träge. Leber und Milz werden primär anscheinend nicht affiziert, wohl aber, sobald es zu Stauungen kommt. Dann können sich ausgesprochene Leber- und Milztumoren entwickeln. Ikterus und Gallenfarbstoffe fehlen. Störungen der äußeren oder inneren Sekretion des Pankreas finden sich nur in schweren Fällen im Sinne einer gewissen Unterfunktion, die sich exkretorisch in einer Fermentverminderung im Duodenalnährhalt zu erkennen gibt.

Auch der Grundumsatz bei der Beri Beri ist vor allem von japanischen Autoren eingehend studiert worden. Er ist in der Regel normal, doch finden sich auch Abweichungen nach beiden Seiten, Steigerungen über +15% bei sehr starker Kreislaufbeteiligung, vor allem bei ausgesprochenen Insuffizienzen und daher wohl durch diese bedingt. Erniedrigungen bis zu -40% bei ausgedehnten Lähmungen. Da sonst derartige Nervenprozesse niemals Senkungen der Oxydationen in so großem Ausmaße machen, muß man hier wohl ganz analog den Tierexperimenten an eine direkte Einwirkung der Avitaminose auf die Verbrennungen denken.

Der *N Umsatz* scheint starken Schwankungen zu unterliegen die im wesentlichen wohl durch die Veränderungen im Wasserhaushalt bedingt sein dürften. Der Anteil der einzelnen N haltigen Komponenten am Gesamt N des Harns ist nicht gegenüber der Norm verschoben nur auf der Höhe des Shoshin konnte NH<sub>3</sub> und Aminosäurenfraktion prozentual zunehmen. Nichts spricht für einen abnorm großen Eiweißzerfall. Die Kochsalzausscheidung ist weitgehend von der Diurese abhängig. Der Phosphorstoffwechsel dem seinerzeit SCHAUMANN eine besondere Bedeutung auch in atologischer Beziehung beimaß zeigt keine wesentlichen Veränderungen. Schwere Fälle zeigen ein gewisses Defizit das auch für Kalk gute Diurese und Ernährung scheinen für Ausscheidung und Bilanz die entscheidende Rolle zu spielen. Dasselbe gilt wohl auch für die anderen Komponenten des Mineralstoffwechsels.

Störungen von seiten des Verdauungssystems sind so gut wie immer vorhanden und daher diagnostisch von entscheidender Bedeutung. Mindestens nach der subjektiven Seite hin in Gestalt von leichten Schmerzen und Paraesthesien werden sie auch im leichtesten Falle und in den Anfangsstadien anscheinend nie vermißt.



Abb 14 Amply b i d. i B r i (a) BALZ u d MIRA

Der Charakter der Nervenstörungen ist durchaus der einer *Polymeuritis* sowohl in der sensiblen wie in der motorischen Sphäre. Die Sensibilitätsstörungen bestehen vorwiegend im Sinne einer Hypästhesie für alle Sinnesqualitäten zuerst für feine Berührung, oft auch für die Tiefensensibilität. Dabei sind unabhängig von scharf umschriebenen Ausbreitungsgebieten der Hautnerven ganz bestimmte Körperstellen bevorzugt. Nach MIRA sind es in absteigender Häufigkeit Zehen Fußrücken bzw. Seitenflächen der Unterschenkel. Von diesen Prädilektionsstellen weiten sich dann die sensiblen Ausfälle mit Zunahme der Störungen in die Nachbarschaft aus. Fast immer bleiben Hals Nacken und Kopfhaut frei. Am Pumpf sind die obersten Brustpartien am seltensten und auch dann nur in leichter Form ergriffen. Das Auftreten der Sensibilitätsstörungen ist auffallend symmetrisch außer in den ersten Anfangsstadien scheint ein Halbseitentyp so gut wie nie vorzukommen. Hyperästhesien fehlen ganz.

Die *Motilitätsstörungen* schwanken zwischen den leichtesten Herabsetzungen der großen Kraft bis zu völligen Paralyse. Sie setzen ebenfalls symmetrisch distal an der Peripherie zuerst ein und zwar zuerst an den Beinen. Je länger die Nerven faser um so eher wird sie affiziert. Die Dorsiflexion des Fußes leidet meist zuerst auch an den Händen sind zuerst die vom Parialis innervierten Muskeln ergriffen. Abb 14 von BALZ und MIRA gibt dafür ein gutes Beispiel. Rumpf und Bauchmuskulatur kommen erst an die Reihe wenn die Extremitäten bereits schwer in

1 Betabion (E. Merck Darmstadt) in Ampullen zu 5 mg (synth. Aneurinchlorid Hydrochlorid) Tabletten zu 3 mg der gleichen Art Betabion forte mit 25 mg B<sub>1</sub> pro Kubikzentimeter sowie forissime mit 100 mg in Ampullen

2 Betaxin (J. G. Farbwerke Elberfeld) in gleicher Art und Stärke wie Betabion

3 Benerva (Hoffman-La Roche Berlin und Basel)

Ferner seien erwähnt Kombinationspräparate wie Benzzym (Blaes u. Co. München) Priovit (I. G. Farben) B-Vitrat Dibionta (Merck Darmstadt) Betacholm (Nordmark) Vitamultin u. a. Sehr vitaminreich sind auch die zum Teil sehr wohl schmeckenden Hefepreparate Levurinoz (Blaes München) mit 20 mg % Cenovis Extrakt (17 mg %) Vitox Tartex und das englische Präparat Marmite (The Marmite Food Extract Co. Ltd. London). Die Dosierung der reinen Präparate am besten in Form von Injektionen richtet sich nach der Stärke der vorliegenden Krankheitserscheinungen. Die Mengen schwanken zwischen 10–12 mg täglich so lange bis Ödeme, Herzerscheinungen und Lahmungen ganz zurückgegangen sind, was selbst bei intensivster Behandlung außer in ganz abortiven Fällen mehrere Wochen und Monate dauert.

Erwähnt sei, daß Vitamin B<sub>1</sub>-Präparate in großem Umfange sowohl in der Neurologie wie in der inneren Medizin angewandt werden (näheres bei STEFF KÜHNAU u. SCHRODER [Z.] sowie BICKNELL u. PRESCOTT [Z.]), da man vielfach B<sub>1</sub>-hypovitaminotische Zustände vermutete. Ja man kann fast sagen: ■ gibt keine Krankheit dieser Gebiete, bei der sie nicht versucht sind und einzelne Befürworter gefunden haben. Unter den Nervenkrankheiten sind ■ Poly- und Mononeuritiden jeder Art, Polomyelitis, Encephalitis, Chorea, Neuralgien selbst multiple Sklerose, Facialisparalyse und periphere Durchblutungsstörungen. Von inneren Krankheiten seien Magendarmkrankungen jeder Art, kardiovaskuläre Störungen, Lebererkrankungen, M. Basedow selbst Gicht und Diabetes erwähnt.

Auch in anderen Zweigen der Medizin, Pädiatrie und Gynäkologie selbst Augenheilkunde wird reichlich mit Aneurin gearbeitet. Zweifellos herrschte eine gewisse Zeit, besonders in Deutschland, eine erstaunliche Polypragmatie mit Vitamin B<sub>1</sub>. Die Kriege- und Nachkriegsjahre haben dem Einhalt geboten und es läßt sich heute noch nicht übersehen, was als dauernder Bestand in die Therapie eingehen wird. Nach meinen eigenen Erfahrungen wird es nicht sehr viel sein, jedenfalls nicht hinsichtlich objektiver Beeinflussungen der zahlreich eingebrachten Leiden. Die subjektiven Beschwerden werden wohl häufiger günstig beeinflusst. Auch das ist schon ein gewisser, oft suggestiver Erfolg, der zu begrüßen ist. Ein Versuch lohnt sich wohl in jedem Falle, da Schaden nicht angerichtet werden kann. Überdosierungen sind nicht zu befürchten und von einer B<sub>1</sub>-Hypervitaminose ist bisher nichts beim Menschen bekannt geworden. Toxische Erscheinungen selbst bei Tieren treten erst bei enorm hohen Dosen auf (100–600 mg/kg).

### 3 Die B<sub>2</sub>-A- und Hypovitaminose (A-Riboflavinose oder A-Lactoflavinose)

Zu den ■ lange bekannten Avitaminosen ist seit etwa 20 Jahren (1933) eine neue und 2. Mangelkrankheit des Vitamin B-Komplexes hinzugekommen, die A-Lactoflavinose oder A-Riboflavinose, wie die Engländer und Amerikaner sie nennen. Es war von vornherein sehr wahrscheinlich, daß bei der elementaren Bedeutung des Atemfermentes nicht nur experimentell bei Tieren, sondern auch beim Menschen Mangelerscheinungen auftreten können. Das ist auch tatsächlich der Fall, wenn auch in weit schwächerer Weise als bei Tieren.

STANUS beschrieb zuerst 1911 einen eigenartigen Symptomkomplex mit Schmerzhaftigkeit von Zunge und Lippen, Exkoriationen und Entzündungen an

[illegible]

Auch in Deutschland war sie wahrscheinlich in den Vereinigten Staaten  
 weit häufiger als gewöhnlich angenommen wird, da wahrscheinlich Millionen  
 beachtet gefunden hatte. Manche Vorfälle in leichter Form betroffen  
 hzu beruht haben. Manches Vorfälle in leichter Form betroffen  
 Vorfälle in leichter Form betroffen

Verst ist als kombiniert mit anderen B homoplaskiden besonders Pellagra Es  
zusammen vorkommen oder zusammen fehlen nur in den Nahrungsmitteln stets  
scharf umrissene Partialstörungen hervorrufen. Nur im Tierexperiment lassen sich  
Ursachen der Arbofariose und neben erhöhtem Bedarf im w  
Schwangerschaft beim Stillen ferner bei Infekten im w  
Diäten wie bei Geschwulsten ferner bei Infekten im w  
übergeordneten Zuständen ferner bei Infekten im w  
und Diabetes ferner bei Infekten im w  
S. 47

Die Symptome der Erkrankung dieser Gruppe in den Nahrungsmitteln stets  
Ursachen der Anfallsstörungen hervorrufen. Nur im Tierversperiment lassen sich  
Schwangerschaft beim Stillen ferner bei Infekten und V. Bazillen einseitige  
Diäten wie bei Geschwulsten ferner bei Infekten und V. Bazillen einseitige  
allergischen Zuständen ferner bei Infekten und V. Bazillen einseitige  
und Diabetes auch der Verdauungsstörungen mit mangelnder Resorption  
(Z. S. 17) manchmal eine chronische Alkoholismus soll nach Friess u. Bött  
Die Prodromalerkrankungen in Gestalt von allgemeiner  
keine Verdauungsstörungen in Folge spielen  
ernstlich und vieldeutig. Schon eher neigt  
infolge und in den Bindehäuten  
Die Symptome der Erkrankung dieser Gruppe in den Nahrungsmitteln stets  
Ursachen der Anfallsstörungen hervorrufen. Nur im Tierversperiment lassen sich  
Schwangerschaft beim Stillen ferner bei Infekten und V. Bazillen einseitige  
Diäten wie bei Geschwulsten ferner bei Infekten und V. Bazillen einseitige  
allergischen Zuständen ferner bei Infekten und V. Bazillen einseitige  
und Diabetes auch der Verdauungsstörungen mit mangelnder Resorption  
(Z. S. 17) manchmal eine chronische Alkoholismus soll nach Friess u. Bött  
Die Prodromalerkrankungen in Gestalt von allgemeiner  
keine Verdauungsstörungen in Folge spielen  
ernstlich und vieldeutig. Schon eher neigt  
infolge und in den Bindehäuten

[illegible]

Die Symptome der ausgesprochenen Krankheit betreffen in der Haut in den Mund-  
höhlen und in den Bindehäuten in der richtigen Richtung  
stellen sich bei Säuglingen und Kindern vor allem die Haut des Schleimhaut die  
Lippen und ihren Schleimhäuten besonders an der  
Entzündungen mit Rötungen Schwellen an der  
Lippen Schleimhaut wird glatt und  
schwellen rot und rissig  
nach.

In den Lippen und ihren Schleimhäuten besonders an den Mundwinkel ent stehen die Lippenschleimhaut wird glatt und glänzend. Auch die Zunge kann abnorm anschwellen rot und rissig werden und brennende Schmerzen erzeugen. Die Rhinagaden werden meist sekundär infiziert gewöhnlich mit Staphylokokken. Die Degeneration von Schweißdrüsen und Öhren kann auch eine Stoffwechselkrankheit sein. Die Haut neigt im allgemeinen zu Comedonen und Hyperkeratosen. Die Nasenhöhle mit anliegender Atrophie des Nasensekretes (Rhinitis) sowie am Anus und After.

In den Augen beginnt das Leiden mit einer Bepharitis und Conjunctivitis mit Brennen Fremdkörpergefühl Lichteheu und vermehrter Tränen exkretion eren tueß Bephrorapismus Die Lidwände sind entzündet und bekommen Phagaden die Schleimhäute der Bindehäute und geschwollen Von hier aus greift der Prozeß wie vor allem Spaltlampenuntersuchungen von Seidenstricker u Vitarb zeigten sehr leicht auf die In Ipiration der Cornea über Man sieht seine Gefäß unjektionen und Neubildung a Bickell u Prescott (Z) bringen dafür sehr



charakteristische Bilder. In schweren Fällen kommt es zu einer ausgesprochenen oberflächlichen und tiefen Keratitis mit Leukocyteninfiltraten und Phlyktanen, die auf Lactoflavinbehandlung meist restlos verschwinden. Nur sehr selten greift der Prozeß auf Iris und Linse (Cataract) über. Häufiger sind Mydriasis und Akkomodationsschwäche. Das zentrale Sehvermögen kann sich vor allem in der Dunkelheit verschlechtern, was vielleicht mit der Bedeutung des Lactoflavins für die Regeneration des Sehpurpurs und die Verwertung des Vitamins A in der Retina zusammenhängt. SJÖGREN hat 1933 ein wahrscheinlich hierher gehörendes Syndrom mit trockener Keratokonjunktivitis, trockener Stomatitis, Atrophie von Zungen und Mundschleimhaut, trockener Rhinopharyngotracheitis und zum Teil febrilen entzündlichen Gelenkerscheinungen beschrieben, das auf Vitamin B<sub>2</sub> gut reagiert (FRANCESCHETTI, VANOTTI, dort Lit.).

Von Seiten des Magendarmkanals kommt es häufig zu Achylie und chronischen Durchfällen. Vor allem die Fettausnutzung leidet. Schon vorhandene Durchfälle der verschiedensten Genese, die an und für sich schon die Entstehung einer A-Lactoflavinose begünstigen, verstärken noch die sturmischen Darmsymptome. Manchmal, wenn auch relativ selten, kann die Hämoglobinbildung leiden. Es entstehen mäßige hypochrome Anämien und Hyperbilirubinämien sowie eine Porphyrinurie, die VANOTTI sogar als eine regelmäßige Folgeerscheinung eines Lactoflavini mangels angibt. Ob letzteres richtig ist, möchte ich bezweifeln. VANOTTI selbst spricht nicht mehr davon in seiner neuesten Beschreibung der Porphyrinurien und Porphyrinkerkrankungen und in den neuesten zusammenfassenden englischen und amerikanischen Darstellungen wird sie überhaupt nicht erwähnt. Man dürfte sich wohl eher um die Teilercheinung einer gleichzeitig vorhandenen Pellagra handeln. Ob auch Schädigungen des Zentralnervensystems bei dieser Avitaminose vorkommen, ist noch umstritten. Nur für die retrobulbare Neuritis, die sich zu einer Opticusatrophie steigern kann, ist sie ziemlich allgemein anerkannt. Ob auch cerebellare Symptome wie Schwindel, Nystagmus, Tremor, Ataxie, ferner Muskelasthenie und Hypotonie und leichter Parkinsonismus zum Krankheitsbilde gehören, scheint mir sehr zweifelhaft. Von amerikanischer Seite wird das auch abgelehnt.

Als Sonderart der Aribosflavinose wird gewöhnlich (MEULENGRACHT u. BICKEL, LUNDH u. GEILL) das schon genannte PLUMMER-RISSONsche Syndrom betrachtet, charakterisiert durch Glossitis, Anämie, Dyspepsie und Achlorhydrie, fast ausschließlich bei Frauen. Es scheint die Form zu sein, welche die Krankheit in nördlichen Breiten (Kanada, Skandinavien, Nordrussland) annimmt, oft in Kombination mit anderen Avitaminosen (Pellagra und Skorbut). Ob sie wirklich eine Aribosflavinose darstellt, scheint mir noch fraglich [vgl. auch BICKVILL u. PRESCOTT (2)], da die Erfolge der Lactoflavintherapie hier umstritten sind. Möglicherweise handelt es sich zum Teil um Pellagraerscheinungen.

Die wichtigsten Symptome dieses Krankheitskomplexes, den KNUT HAMSUM in seinem Fischerroman „August Weltumsegler“ anschaulich beschrieben hat, sind atrophische Schleimhautveränderungen in Pharynx und Larynx mit Schluckbeschwerden, Trockenheit und Brennen im Munde, Heiserkeit, Cheilosis, ferner trophische Störungen an den Nägeln (Nagelbetttrugaden, Bruchigkeit und Ablösung), Achlorhydrie und hypochrome Anämie.

Die scharfe Abgrenzung einer reinen A-Lactoflavinose gegenüber Pellagra ist aus den schon vorher erwähnten Gründen außerordentlich schwierig, denn praktisch geht ein Ribosflavinmangel fast immer mit einem Nicotinsäuremangel Hand in Hand, so daß sich die Ausfallerscheinungen beider Avitaminosen kombinieren und vermischen. Daher ist eine scharfe Trennung oft nicht möglich. STEPP, KÜHNAU u. SCHRODER (2) nehmen an, daß manche Symptome, die bisher auf das

Konto der Pellagra gesetzt werden der A Lactoflavinose zuzurechnen waren wenn sie besser auf Lactoflavin wie auf Nicotinsäure oder erst auf eine Kombination von beiden reagieren

Die Diagnose dieser B Avitaminose stützt sich zunächst auf den Nachweis einer Mangelernährung in der Milch Fleisch und grüne Gemüse fehlen oder sehr starke Durchfälle bestehen

Im übrigen ist das Zusammentreffen einer Mundwinkelstomatitis und Cheilosis mit den geschilderten Augensymptomen der großen dicken Zunge ( Magenta zunge ) den seborrhoischen Haut und Schleimhautveränderungen weisend In zweifelhaften Fällen gibt der Erfolg der Lactoflavinbehandlung den Ausschlag wenn auch vielleicht die Einstellung auf das einzelne Vitamin beim ganzen B Komplex nicht so scharf ist wie bei anderen Avitaminosen

Die Prognose ist bei rechtzeitiger Behandlung immer gut doch sind bei langem vollständigem Lactoflavinmangel auch vereinzelt Todesfälle beschrieben (FIELD und WISE zit bei BICKNELL u PRESCOTT (2)) unter den gleichen Erscheinungen wie im Tierexperimente (krampfe Leberverfettung und Kollaps)

Die Therapie verwendet in erster Linie Vitamin B<sub>2</sub> reiche Nahrungsmittel Zu diesen gehören vor allem Trockenhefe Leber und Leberextrakte Herzamuse Nieren und Fischrogen (1—5 mg %) Den fist 10 Teil armer (0.2—0.6 mg %) und die pflanzlichen Nahrungsmittel wie Vollmehl Spinat grüne Bohnen und einzelne Pilzarten (Champignon und Ritzker) Der Optimalbedarf des Körpers beträgt nach zahlreichen experimentellen Untersuchungen [Lit bei LANGE (2) 2.24 (1906)] bei Menschen 1.8—2 mg bei besonderen Beanspruchungen des Körpers 3—4 mg

Bei avitaminotischen Erscheinungen muß je nach Stärke bis auf 5—6 mg täglich in die Höhe gegangen werden

Die Linverleibung der Injektionen muß wegen der oft vorhandenen Resorptionsstörungen des Magendarmkanals oft parenteral erfolgen

Kristallinisiertes Lactoflavin liefern die IG Farbwerke Bayer E. Merck Hoffmann La Roche (Bisflavin) in Ampullen zu 5—10 mg und Dragees zu 1 mg Sehr gehaltreich sind auch Ampolonen und Lernaemyl (etwa 20 mg %) ferner der Vitaminkomplex (B<sub>1</sub> B<sub>2</sub>) Hoffmann La Roche mit 2 und 4 und 15 mg sowie das Polylactoflavin mit 2 mg

Zum Schluß sei noch erwähnt daß wie bei jedem Vitamin so auch beim Lactoflavin Versuche bei allen möglichen nicht avitaminotischen Krankheiten mit ähnlichen Erscheinungen angestellt wurden und z. T. noch angestellt werden Die Dermatologen veruendend es bei ungenährten allen Dermatitis und Dermatosen selbst bei Herz und Leberkrankheiten vor allem mit Ödemen und Ascites soll es diuretisch wirken bei Phlorrhizin und renalem Diabetes die Glykosurie herabsetzen Die Erfolge sind wechselnd und selten wirklich überzeugend

#### 4 Die Pellagra

Das Wort Pellagra erscheint zuerst in einer Arbeit von KRAFFOLI (1771) und bedeutet Rauhhaut (pelle agra) Die erste nähere Beschreibung (1730) geht aber schon auf CAVALL einen spanischen Arzt zurück Die ursprünglich in Europa nur im Halse einen Namen hat zuruck Die ursprunglich in Europa nur im Spinnen Italien und auf dem Balkan vorkommende Krankheit trat 1864 auch in Amerika auf 1881 wurden hier bei 16.5 Millionen Einwohner 100000 Pellagrakranke gezählt Nach SERRILL (zit bei SIFFES u BUTT (2)) starben im Jahre 1930 allein im Staate Nordkarolina 1017 Personen an Pellagra 6mal soviel wie an Diphtherie und 20mal

Sehr instructive Bilder bringen auch die Darstellungen von LAVINDER sowie BICKNELL u. PRESCOTT (7)

Der Verdauungstractus ist in seinen Schleimhäuten fast immer mit ergriffen manchmal sogar zuerst



Abb 1. Gesicht und Brustführung bei Frau H. (Abb 151a d. d. H. t. auf Geschlechtskrankheiten Bd IV/1 p. 100 Verlag 1933)

Die Schleimhäute des Mundes werden rot und schwellen an. Manchmal entwickelt sich eine ausgesprochene Cheilosis und Stomatitis mit Speichelfluß. Häufiger aber ist eine desquamierende Glossitis, die zu einer lingua geographica führt, eventuell mit aphthösen Geschwüren.

In ausgesprochenen Fällen fehlen fast alle Magendarmsymptome mit Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Leibschmerzen. Im Magen besteht Achylie, zum Teil sogar eine histaminrefraktäre. Der Darm reagiert mit Obstipation, dann aber setzen oft profuse, faulig-gärige Durchfälle ein, infolge Entzündung der gesamten Darmschleimhaut und abnormer Gärungsprozesse wie bei Sprue ein. Sie führen in Verbindung mit der herabgesetzten Nahrungszufuhr zu einer Senkung des Grundumsatzes, negativer N-Bilanz, Porphyrinurie (Koprotophyrin) als Ausdruck einer Leberschädigung und starker Abmagerung. Manchmal kann infolge der Sekundärinfektionen auch mäßiges Fieber bestehen. Anämien und kardiovaskuläre Störungen (Tachykardie, Hypotonie, EKG-Veränderungen) sind nicht selten.

Das *Vererbsystem* ist bei der Pellagra in einer Starke mitbetroffen wie bei keiner anderen Avitaminose auch nicht bei der Beri Beri. Teils liegen sie auf neurologischem Gebiete hauptsächlich aber in der psychischen Sphäre. Sowohl die peripheren Nerven können im Sinne einer Polyneuritis mit Schmerzen Sensibilitätsstörungen seltener mit schlaffen Paresen affiziert werden wie auch die pyramidalen und extrapyramidalen Systeme. So können sich epileptische Anfälle Pupillenerweiterungen spastisch ataktische Paresen entwickeln. Blasse und Mastdarminnervationen bleiben fast immer intakt. In einem Drittel der Fälle entwickeln sich ausgesprochene psychische Veränderungen bis zu echten Psychosen. Erfolge haben sie eingehend beschrieben. In leichten Fällen sind es nur pseudo-neurasthenische Erscheinungen wie Übererregbarkeit rasche Erschöpfung Schlaflosigkeit Stimmungsschwankungen vorwiegend depressiver Art Nachlassen von Gedächtnis Konzentration und Auffassungsgabe. In 5—10% der Fälle entwickeln sich vor allem in chronischen Fällen nach C. H. LAVENDER ausgesprochene Psychosen und zwar fast jeder Art. Es sind nicht nur akute Verwirrungs Zustände mit Halluzinationen und Angstpsychosen sondern auch Bilder die an Schizophrenie mit Stuporen echte Melancholien manisch depressives Irresein erinnern und von diesen Krankheiten schwer oder gar nicht zu trennen sind. Werden diese Kranken nicht beizeiten in Irrenanstalten untergebracht so kann es zu kriminellen Handlungen und sogar zu Selbstmord kommen wie ich es selbst in einem Falle erlebte und wie es auch sonst beschrieben ist (vgl. STRAMBI u. BARCOCHI u. a.).

Die Pellagra ist wie alle Avitaminosen ein chronisches Leiden das sich unbehindert über viele Monate und Jahre erstrecken kann. Zu bestimmten Jahreszeiten besonders Frühling und Frühsommer kommt es meist wohl in Abhängigkeit von der Ernährung zu akuten Schüben die sich nur zum Teil zurückbilden. Der allgemeine Kräfteverfall und die Abnahme der immunitären Resistenz begünstigt das Auftreten von Infektionen nicht nur harmloser lokaler Art wie sie schon erwähnt wurden sondern auch von Bronchitis Pneumonie Tuberkulose und Sepsis. Auch eine Nephritis die primär nicht zur Pellagra gehört kann sich einstellen. Alles das zeigt daß wir hier ein sehr ernstes Leiden vor uns haben.

Die Prognose der unbehandelten Krankheit ist recht ungünstig. Die Mortalität trägt dann etwa 10% 1928 starben in den Südstaaten von Nordamerika 7000 Magrakerkrankte d. h. 22% auf 100000 Einwohner. 1940 war die Zahl bereits auf 1 auf 100000 zurückgegangen. 1938 erlagen in ganz Nordamerika von einer halben Million dieser Kranken jährlich nach DE KLEINE noch 3000 d. h. 7%. In Chile betrug die Mortalität nach ALEXANDRI u. Mitarb. sogar 1942 noch 26%.

Mit der Entdeckung der Pellagra als Nicotinsäureavitaminose und mit der Durchführung einer entsprechenden Behandlung ist die Mortalität rapide weiter abgesunken. Selbst ganz Schwerkranken lassen sich noch heilen und zwar meist ohne Residuen. Nur vernachlässigte unerkannte und deshalb unbehandelte Kranke sterben heute noch in den Kulturländern an dieser Krankheit meist infolge Erschöpfung und Kreislaufkollaps.

Die Diagnose der Pellagra ist wenn die 3 D (Dermatitis Diarrhoe Dementia) vorhanden sind kaum zu verfehlen. Schwierigkeiten kann nur die Hypovitaminose machen. Zur Erkennung des entscheidend wichtigen Frythems gehört Erfahrung. Sind bereits Pigmentierungen da so ist die Diagnose sicher. Darm und Nerven Symptome sind zu uncharakteristisch um aus ihnen allein einen sicheren Schluß zu ziehen. In Deutschland wird die Natur der Krankheit wohl oft überschätzt weil nicht an sie gedacht wird. Es wäre merkwürdig wenn sie gerade in den Hungerjahren zumal in Großstädten wenigstens in ihrer abortiven Form nicht häufiger vorkommen wäre. Wichtig ist stets die Ernährungsummense. Die Labor

toriumsuntersuchungen [vgl. die Ausführungen bei BICKNELL u. PRESCOTT (2)] leisten diagnostisch vorläufig noch nicht sehr viel.

Die *pathologisch anatomischen* Befunde (naheres vor allem bei LAVINDER) sind außerordentlich vielseitig und betreffen fast alle Organe.

An der *Haut* sind es im Anfangsstadium Gefäßinjektionen und Coriumodem. Darin schließt sich eine Hyperplasie des Rete mit Hyper- und Parakeratosen sowie im weiteren Verlaufe eine Bläschenbildung und Hyperpigmentierung. Die manchmal abnorm dünne Epidermis löst sich im letzten Stadium in Schuppen und Fetzen ab.

Die Veränderungen sind auffallend symmetrisch, so daß von den meisten Autoren an eine zentralnervöse Auslösung gedacht wird. Die Zungenveränderungen wurden schon beschrieben. An die entzündlichen Erscheinungen kann sich eine Atrophie mit Verschwinden der normalen Capillen und glatter glänzender oberflächlicher Epithelschicht anschließen. Ähnliche Veränderungen kommen an Wangen und Pharynxschleimhaut vor. Während der Magen gewöhnlich keine Veränderungen aufweist, zeigt die Darmschleimhaut fleckförmige Hyperämien, Entzündungen und auch Epithelverluste. In schweren Fällen Ulcera. Pigmentierungen fehlen nur selten. Das gilt auch für Herz und Leber selbst. Nieren. Das Herz ist oft atrophisch und enthält viel braunes Pigment. Die oft kleine und atrophische Leber weist neben Pigmentvermehrung oft venöse Stauung und Bindegewebswucherung auf.

Während die *Nieren* fast nie verändert sind, kommt es in den Nebennieren, die wegen der Pigmentierungen und fraglichen Beziehungen zum M. ADDISON besonderes Interesse besitzen, zu capillaren Blutungen, Zellinfiltrationen und Degenerationen sowie Pigmentierungen im Mark.

Die stärksten und universellsten Veränderungen bietet zweifellos in allen schweren Fällen das *Nervensystem*. Am Gehirn fallen Ödem, Rindenatrophie, Hamorrhagien, Gefäßklerosen und vor allem Pigmentierungen auf. Die Nervenzellen sind in fast allen Teilen auch in dem Sympathicusganglien degenerativ verändert. Die Neuroglia proliferiert und die Gliazellen können vermehrt sein. Am Rückenmark kommt es zu Veränderungen der Haut, im Sinne leichter Entzündungen und Adhasionen. Die Ganglienzellen und Achsenzylinder degenerieren.

In manchen Fällen entsteht eine kombinierte Sklerose der Seiten- und vor allem der Hinterstränge.

*Therapie.* Mit der Erkennung des Wesens der Pellagra als eine Nicotinsäuremangelkrankung ist heute die Behandlung auf eine sichere und erfolgreiche Basis gestellt worden. Die Ernährung muß die nicotinsäurereichen Nahrungsmittel bevorzugen. Es sind das im Prinzip die gleichen wie bei der ganzen B-Gruppe. An der Spitze steht die Trockenhefe mit 50 mg % und die Leber vor allem von Hammel (40—45 mg %) ihr folgen Leber von Kuh, Kalb und Schwein mit 15 mg %. Fischleber, Niere und Fleisch mit etwa 10—12 mg %, während die Fische sonst auch der Pöken — dies im Gegensatz zu Lactoflavin — nur wenig enthalten. Von den Cerealien sind Kleie und Vollkorn am reichsten (etwa 2 bis 6 mg %) Kartoffeln, Gemüse mit Ausnahme einzelner in dieser Pflanzung sehr hochwertiger Pilze (Pfifferling und Reitzker). Obst, Eier, Milch und Milchprodukte enthalten entweder gar keine oder nur minimale Mengen (unter 2 mg %). Der *Minimalbedarf* an Nicotinsäure und seinem Amid beträgt je nach Alter, Geschlecht, körperlicher Belastung (Arbeit, Schwangerschaft, Stillen) täglich etwa 10 bis 20 mg und bei gesteigertem Bedarf durch Infektionen, Hyperthyreoidismus bis 30 mg und darüber hinaus. Beim Gesunden in normalen Zeiten besteht nie die Gefahr einer Hypovitaminose.

ellagrasymptomen genügt die Ernährung allein zur Heilung nicht. Es  
hochdosierte Handelspräparate zu Hilfe genommen werden. Genannt seien  
ureamid Byer (Tabletten zu 0,25 und Ampullen zu 0,1) Nicot  
La Roche (0,1 g in Tabletten und Ampullen) und Nicotyl (Zima Bies) in Tabletten zu  
0,2 und Ampullen zu 0,1. Mit der Dosierung am besten als Injektion muß bis  
gegangen werden um Heilungen zu erzielen, was oft lange Zeit hindurch hinauf  
Wochen und Monate dauert. Bei Hypovitaminosen wie Hyperkeratosen Glossitis  
manchen Durchfällen und Leberschädigungen kommt man gewöhnlich mit klei  
neren Mengen aus.  
Auf der Jagd nach Hypovitaminosen haben Dermatologen und Psychiater bei  
allen möglichen Haut Nerven und Geisteskrankheiten die Nicotinsäuretherapie  
versucht. Die Liste ist zu groß um sie hier alle aufzuzählen [Zusammenstellung  
und Lit. bei STREFF KÖNIG u. SCHRODER (Z) 7 Aufl. S. 314 ff.] Neben ein  
zelnen positiven Ergebnissen stehen Versager die letzteren sind wohl in der Über  
zahl zumal wenn man bedenkt daß nur ein sehr kleiner Teil von ihnen publiziert  
wird. Überwiegend günstig scheinen die Resultate nur bei gewissen toxischen  
Porphyrien (Aconit) und beim Röntgenkater  
Überdosierungen sind nicht zu befürchten da toxische Erscheinungen erst bei  
außerordentlich hohen Dosen (4—7 g/kg in Tierversuchen) auftreten. Das Amid  
ist etwa doppelt so toxisch wie die freie Säure.

## 5. Andere A- und Hypovitaminosen des B Komplexes beim Menschen

Gegenüber den bisher besprochenen 3 Hauptkrankheiten des B Komplex  
Mangels spielen andere Defizitkrankheiten dieser Gruppe beim Menschen nur ein  
untergeordnetes und z. T. unstrittige Rolle.  
Dies gilt zunächst für das  $B_6$  (Pyridoxin, Adermin). Eine echte primäre  $B_6$   
Vitaminose gibt es anscheinend beim Menschen nicht da der Bedarf an diesem  
Zufuhr gedeckt wird durch enterale Synthese zur Verfügung gestellt wird.

Experimentell hat man beim Menschen [zit. nach W. STREFF u. Mitarb. (Z)  
"Auf S. 503] festgestellt daß längere  $B_6$  freie Ernährung zu Depressionen  
Verwirrungszuständen hyperchromen Anämien bei Kindern zu Gewichts  
stillständen und soborrbischen Hautveränderungen führt. Fröhenungen die  
bei 10 mg Pyridoxinzufuhr täglich ziemlich rasch verschwinden.  
Ähnlich wie bei Vitamin  $B_6$  liegen auch die Verhältnisse bei der Pantothenensäure  
und dem Biotin (Vitamin H). Auch hier ist angesichts der meist genügenden Zu  
fuhren in der Nahrung und reichlicher Synthese durch Darmbakterien beim  
Menschen keine Defizitkrankheit (A Pantothenose) bekannt.

Auch scheinen keine experimentellen Untersuchungen mit Pantothenfreier  
kost beim Menschen vorzuliegen. Wohl aber gibt es Biotinmangel beim Menschen  
einige Beobachtungen spontaner Biotinmangel. Ist nur einmal unter ganz ab  
normen Ernährungsbedingungen beschrieben worden [zit. bei K. LANGE u.  
O. LANGE (Z) 4 223]. Es handelte sich um einen Menschen der Jahrzehnte hin  
durch regelmäßig täglich enorme Mengen von rohen Eiern (bis 10—12 Stück pro  
Tag) zu sich nahm. Erkrankte an einer chronischen Dermatitis die durch Bio  
tinzufuhr (nur durch erhebliche Einschränkung des Eiweißkonsums beseitigt  
werden konnte.

Experimentelle Untersuchungen stammen von SEYDENSTRICKER u. Mitarb. mit langdauernder Zufuhr von täglich 200 g getrocknetem Eierklar bei gesunden Menschen. Sie erkrankten nach 4–7 Wochen an schuppender Dermatitis mit Pigmentanomalien, Zungenveränderungen, EKG-Anomalien und nervöser Übererregbarkeit. Störungen, die sehr rasch auf Biotinzufuhr schwanden.

Mangelerscheinungen bei der *Paraaminobenzoäure* gibt es beim Menschen nicht selbst wenn das Darmbakterienwachstum durch große Mengen von Sulfonamiden und ähnlichen Hemmstoffen erheblich eingeschränkt wird.

Gibt es eine *Folsäure-4* oder *Hypovitaminose* beim Menschen?

Diese Frage ist heute noch kontrovers und deshalb in E noch nicht spruchreif. Sicher scheint zu sein, daß der Bedarf des gesunden Menschen durch Zufuhr und Bakterientätigkeit hinreichend gedeckt ist.

Die zahlreichen Mangelerscheinungen besonders auf dem Gebiete der Blutbildung bei Tieren wurden im Vitamin-Kapitel bereits geschildert. Wie aber steht es beim Menschen? Experimente über künstlich erzeugten Mangel gibt es in W nicht. Wohl aber kann reichliche Zufuhr von Folsäureantagonisten wie Aminopterin oder Amethopterin zu solchen führen, besonders bei der Blutbildung und an den Schleimhäuten. Eine primäre alimentär bedingte Folsäure-Avitaminose gibt es aber beim Menschen nicht. Störungen treten erst auf, wenn infolge schwerer Resorptionsstörungen von Seiten des Darms die Aufnahme der in der Nahrung enthaltenen und von den Darmbakterien gelieferten Folsäure schwerst gelitten hat wie bei Sprue, Colakie und schwersten Enterocolitiden. Dann kann es in seltenen Fällen zu einer sekundären Folsäure-Avitaminose kommen, die an dieser Stelle nur indirekt interessiert und die gleichen Erscheinungen wie bei Tieren macht.

In diese Gruppe gehört wahrscheinlich auch die seltene *Megaloblastenanämie* der Graviden, die offenbar einen hohen Folsäurebedarf haben, ferner die in ihrer Genese noch weitgehend unbekannte *Myeloblastenanämie* der Säuglinge, weil sie auf Folsäure außerordentlich gut und rasch anspricht. Wirksam ist hier vor allem der Citrovorumfaktor und Leukovorin.

Auch bei gewissen makrocytären Anämien infolge chronischen Eiweißmangels, der den Folsäurebedarf erhöht, liegt ein gewisser Folsäuremangel vor.

Die echte pernitiöse Anämie ist im Gegensatz zu einer bei der Entdeckung der Folsäure aufgestellten Theorie keine reine Folsäure-Avitaminose, wenn sie auch bei hoher Dosierung (10–25 mg täglich per os) glänzende Remissionen hervorrufen kann.

Zur Aufrechterhaltung des guten Status werden aber immer größere Folsäuremengen erforderlich und schließlich können sie vollkommen versagen (zahlreiche vor allem amerikanische Arbeiten zit. bei W. STEFF u. Mitarb., neueste Auflage S. 518ff., 1953). Vor allen Dingen aber vermag sie im Gegensatz zur Lebertherapie bzw.  $B_{12}$  die funikuläre Myelose der Pernitiösa nicht zu beseitigen. Oft wird sie bei längerer Dauer sogar verschlimmert, vielleicht indem sie einen vermehrten Verbrauch an  $B_{12}$  herbeiführt.

Von Handelspräparaten der Folsäure seien Eryfol (Roche, 10 mg Formylfolsäure + 30  $B_{12}$  in Ampullen), Folcidin (Bayer, Tabletten zu 5 mg oder Ampullen mit 15 mg Folsäure-methylglutaminsalz), Folnor (Nordmark) und Folsan (Phenaria-Kali-Chemie) in gleicher Art und Dosierung wie Folcidin genannt.

Der besonders wichtige Citrovorumfaktor wurde bisher nur von den Lederle Laboratories (Am Cyanamid Co., Pearl River) in New York hergestellt. In Deutschland ist es neuerdings durch die Fa. A. Zettl, Garmisch-Partenkirchen, erhältlich.

Die C 1 und Hypervitaminose (Skorbut und Moller-Barlow'sche Krankheit) 271

Mangelkrankungen durch Inosit einen hypotropen Faktor der vielfach auch zum B Komplex gerechnet wird und beim Menschen unbekannt. Der Bedarf wird hier von I J WILLIAMS auf 1 g pro die geschätzt.

Ebensowenig gibt es beim Menschen eine Cholinmangelkrankung. Unter den gesamten Vitaminen der B Gruppe spielt wohl das  $B_{12}$  die wirksame Prinzip der Leber für die Blutbildung die größte Rolle denn sein Fehlen führt zur perniziösen und schon Mengen von 5–10  $\gamma$  pro die vermögen die Krankheitserscheinungen zu beseitigen und so bei seltener periodischer Durchschüttung auch latent zu lassen (eingehende Literatur bis 1919 bei T D SEES I W STARRZ u G LORZ).

In diesem Sinne gehört auch die perniziöse Anämie zu den Avitaminosen. Doch liegen die Verhältnisse hier sehr kompliziert so daß diese Anämie in der Pregel nicht unter die Avitaminosen sondern wohl mit mehr Recht unter die Blutkrankheiten gerechnet wird. Ich verzichte daher auf eine Darstellung an dieser Stelle und verweise auf die entsprechenden Kapitel in der Lehr- und Handbüchern der inneren Medizin insbesondere auf die neueste umfassende ausgezeichnete monographische Darstellung im Bände Blutkrankheiten von L HIRSHFELD u BROGMANN in der 3. Auflage des Handbuchs der inneren Medizin (1921).

## 6 Die C A und Hypovitaminose (Skorbut und Moller-Barlow'sche Krankheit)

Der Name Skorbut (engl scurvy) kommt wahrscheinlich von dem holländischen scorberk – Mundgeschwür. Die MOLLER-BARLOW'sche Krankheit ist die kindliche Form des Skorbut, die sich vor allem am Knochen abspielt.

Beide Krankheiten kommen heute in voller Ausprägung in Europa und Nordamerika kaum noch vor während Hypovitaminose etwas häufiger und selbst im zweiten Weltkrieg tritt Skorbut vorübergehend nur in einzelnen Krieg gefangenen Leuten auf und konnte mit minimalen Mengen von 10 mg Vitamin C beseitigt werden. Selbst bei langer Zeit eingeschlossenen Truppenteilen auf dem ostlichen Kriegsschauplatz konnte erneut beobachtet werden. Wies damit die unseren Gefangenen in Rußland bestellt ist wie wir nicht zahlreiche Heimkehrer die ich nach ihrer Rückkehr befragte, wissen darüber nichts zu berichten. Auch hinsichtlich der Unterernährungsjahre finden sich keine umfassenden Angaben in der Literatur obwohl die Vahrung sicher keine sehr erhebliche Defizite an Vitamin C aufweist hat. Dies ist sehr bemerkenswert denn es spricht dafür daß der Minimalbedarf an Vitamin C in der Vahrung offenbar sehr niedrig sein kann. Auch in der Not entweder eine erstaunliche Anpassung oder sogar eine Verdrängung der Not durch eine stattliche Versorgung mit Vitamin C.

Im 13. Jahrhundert war der Skorbut die gefürchtete Krankheit der Seefahrer. Vasco da Gama soll bei seiner Entdeckung von Afrika 1498 von 160 Mitgliedern der Besatzung seines Schiffes 100 an Skorbut verloren worden sein. In vernünftigen Fahrten soll sicher durch die Krankheit betroffen worden sein. In vernünftigen Fahrten sollen sicher durch die Krankheit betroffen worden sein. In vernünftigen Fahrten sollen sicher durch die Krankheit betroffen worden sein.

Schon früh werden Heilmittel erwähnt so von J CARTER (1830) bei Lassa die Indurien Fichtelnadelextrakte die z T heute noch im nördlichen Skandinavien werden let werden LASSA der 1. schon ein eigenes Buch über die Behandlung des Lassa veröffentlichte nennt als beste Therapie den Genuß von Citrusfrüchten und grünen Gemüsen die sich in der Folgezeit dann bald als die Methode der Wahl durchsetzten (weitere Historie bei W H FANJDRICH).



Experimentelle Untersuchungen stammen von SEIDENSTRICKER u. Mitarb. mit langdauernder Zufuhr von täglich 200 g getrocknetem Eierkür bei gesunden Menschen. Sie erkrankten nach 4–7 Wochen an schuppender Dermatitis mit Pigmentanomalien, Zungenveränderungen, EKG-Anomalien und nervöser Übererregbarkeit. Störungen, die sehr rasch auf Biotinzufuhr schwanden.

Mangelerkrankungen bei der Paraaminobenzoensäure gibt es beim Menschen nicht selbst wenn das Darmbakterienwachstum durch große Mengen von Sulfonamiden und ähnlichen Hemmstoffen erheblich eingeschränkt wird.

Gibt es eine Folsäure-A- oder Hypovitaminose beim Menschen?

Diese Frage ist heute noch kontrovers und deshalb ist E. noch nicht spruchreif. Sicher scheint zu sein, daß der Bedarf des gesunden Menschen durch Zufuhr und Bakterientätigkeit hinreichend gedeckt ist.

Die zahlreichen Mangelerkrankungen, besonders auf dem Gebiete der Blutbildung bei Tieren, wurden im Vitamin-Kapitel bereits geschildert. Wie aber steht es beim Menschen? Experimente über künstlich erzeugten Mangel gibt es nicht. Wohl aber kann reichliche Zufuhr von Folsäureantagonisten wie Aminopterin oder Amethopterin zu solchen führen, besonders bei der Blutbildung und an den Schleimhäuten. Eine primäre alimentär bedingte Folsäure-Avitaminose gibt es aber beim Menschen nicht. Störungen treten erst auf, wenn infolge schwerer Resorptionsstörungen von Seiten des Darms die Aufnahme der in der Nahrung enthaltenen und von den Darmbakterien gelieferten Folsäure schwerst gelitten hat wie bei Sprue, Colikie und schwersten Enterocolitiden. Dann kann es in seltenen Fällen zu einer sekundären Folsäure-Avitaminose kommen, die an dieser Stelle nur indirekt interessiert und die gleichen Erscheinungen wie bei Tieren macht.

In diese Gruppe gehört wahrscheinlich auch die seltene Megaloblastenanämie der Graviden, die offenbar einen hohen Folsäurebedarf haben, ferner die in ihrer Genese noch weitgehend unbekannte Myeloblastenanämie der Säuglinge, weil sie auf Folsäure außerordentlich gut und rasch anspricht. Wirksam ist hier vor allem der Citrovorumfaktor und Leukovorin.

Auch bei gewissen makrocytären Anämien infolge chronischen Eiweißmangels der den Folsäurebedarf erhöht, liegt ein gewisser Folsäuremangel vor.

Die echte perniziöse Anämie ist im Gegensatz zu einer bei der Entdeckung der Folsäure aufgestellten Theorie keine reine Folsäure-Avitaminose, wenn sie auch bei hoher Dosierung (10–20 mg täglich per os) glänzende Remissionen hervorrufen kann.

Zur Aufrechterhaltung des guten Status werden aber immer größere Folsäuremengen erforderlich und schließlich können sie vollkommen versagen (zahlreiche vor allem amerikanische Arbeiten, zit. bei W. STEFF u. Mitarb., neueste Auflage S. 518ff. 1953). Vor allen Dingen aber vermag sie im Gegensatz zur Lebertherapie bzw. B<sub>12</sub> die funkt. Myelose der Perniziösen nicht zu beseitigen. Oft wird sie bei längerer Dauer sogar verschlimmert, vielleicht indem sie einen vermehrten Verbrauch an B<sub>12</sub> herbeiführt.

Von Handelspräparaten der Folsäure seien Eryfol (Roche: 10 mg Folsäure + 30 B<sub>12</sub> in Ampullen), Folcidin (Bayer: Tabletten zu 5 mg oder Ampullen mit 15 mg Folsäure-methylglutaminsalz), Folinor (Nordmark) und Folsan (Rheinar, Kali Chemie) in gleicher Art und Dosierung wie Folcidin genannt.

Der besonders wichtige Citrovorumfaktor wurde bisher nur von den Lederle Laboratories (Am Cyanamid Co. Pearl River) in New York hergestellt. In Deutschland ist es neuerdings durch die Fa. A. Zettl Garmisch-Partenkirchen erhältlich.

Mangelkrankungen durch Inosit einen lipotropen Faktor der vielfach auch zum B Komplex gerechnet wird und beim Menschen unbekannt. Der Bedarf hier von I J WILLIAMS auf 1 g pro die geschätzt. Lebenserwartung gibt es beim Menschen eine Cholinmangelkrankung. Unter den gesamten Vitaminen der B Gruppe spielt wohl das B<sub>12</sub> das wirksamste Prinzip der Fibrin für die Blutbildung die größte Rolle denn sein Fehlen führt zur Anämie perniciosa und schon Mengen von 5-10 γ pro die vermögen die Krankheitserscheinungen zu beseitigen und sie bei seltener periodischer Darreichung auch latent zu lassen (eingehende Literatur bei T. D. SIEGEL, J. M. STARR u. G. G. LOREZ).

In diesem Sinne gehört auch die pernitiöse Anämie zu den Avitaminosen. Doch liegen die Verhältnisse hier sehr kompliziert so daß diese Anämie in der Regel nicht unter die Avitaminosen sondern wohl mit mehr Recht unter die Blutkrankheiten gerechnet wird. Ich verzichte daher auf eine Darstellung in dieser Stelle und verweise auf die entsprechenden Kapitel in der Lehr- und Handbüchern der inneren Medizin insbesondere auf die neueste umfassende ausgezeichnete monographische Darstellung im Bande Blutkrankheiten von L. HOFMEIER u. BECKMANN in der 5. Auflage des Handbuchs der inneren Medizin (1951).

## 6 Die C 1- und Hypovitaminose (Skorbut und MULLER BARLOWsche Krankheit)

Der Name Skorbut (engl. scurvy) kommt wahrscheinlich von dem holländischen scorbek - Mundschwür. Die MULLER BARLOWsche Krankheit ist die kindliche Form des Skorbut, die sich vor allem im Knochen abspielt.

Beide Krankheiten kommen heute in voller Ausprägung in Europa und Nordamerika kaum noch vor während Hypovitaminosen etwas häufiger sind. Selbst im zweiten Weltkrieg trat Skorbut vorübergehend nur in einzelnen Kriegssparten auf und konnte mit minimalen Mengen von 10 mg Vitamin C beseitigt werden. Selbst bei lange Zeit einge-chlossenen Truppenteilen auf dem ostlichen Kriegsschauplatz konnte er nicht beobachtet werden. Wies damit bei unseren Gefangenen in Rußland bestellt ist wissen wir nicht. Zahlreiche Heinkelkürer die ich nach ihrer Rückkehr befragte wußten darüber nichts zu berichten. Auch hinsichtlich der Unterernährungsjahre finden sich keine umfassenden Angaben von Defiziten an Ascorbinsäure. Ich habe das Vitamin C in der Nahrung offenbar sehr niedrig sein kann der Minimalbedarf an Vitamin C in der Nahrung offenbar sehr niedrig sein kann. Ich daß in Zeiten der Not entweder eine erstaunliche Anpassung oder sogar eine Selbstheilung im Organismus stattfindet (vgl. das Vitamin C Kapitel).

Im 13. Jahrhundert war der Skorbut die gefürchtete Krankheit der Seefahrer. Vasco da Gama soll bei seiner Umringung von Afrika 1498 von 160 Mitgliedern der Besatzung seines Schiffes 100 an Skorbut verloren haben. Auch die Kreuzfahrer sollen schon durch diese Krankheit betroffen worden sein. In vernachlässigten Gefangnissen und Irrenanstalten konnte sie ebenfalls zu erheblichen Verlusten an Leben auftreten.

Schon früh werden Heilmittel erwähnt so von J. CARTER (1630) bei kranken Indianern Fichtennadelextrakte die z. T. heute noch im nördlichen Skandinavien verwendet werden. Linné der 17. J. schon ein eigenes Buch über die Behandlung dieses Leidens veröffentlichte nennt als beste Therapie den Genuß von Citrusfrüchten und grünen Cerealien die sich in der Folgezeit dann bald als die Method der Wahl durchsetzten (weitere Historie bei W. H. FARMACU).

Dagegen sind relativ häufig die serösen Haute sowohl der großen Körperhöhlen wie der Gelenkhöhlen insbesondere des Knies in Form hamorrhagischer Ergüsse befallen

Am Knochen und an den Gelenken überwiegen die periartikulären Hamorrhagien doch können besonders bei Jugendlichen auch Blutungen in die Knorpelknochen grenze besonders an den Rippen erfolgen womit die Übergänge zur MÖLLER-BARLOWschen Krankheit gegeben sind Hamorrhagien können sich auch in der Nachbarschaft der großen Nervenstämme vor allem des Ischiadicus und seiner Verzweigungen entwickeln und so Druckscheinungen (z. B. symptomatische Ischias) bedingen

Von seltenen Manifestationen der Krankheiten seien noch weiter erwähnt Konjunktivalblutungen punktformige Retinablutungen Hamorrhagien der Nieren und Harnwege Herzverfettungen Leberschädigungen mit Urobilinurie Rückenmarkblutungen mit Lahmungen der Beine Blutdruck meist auffallend niedrig (bis 60 mm Hg systolisch und unter 10 diastolisch)

Das Allgemeinbefinden ist fast immer mehr oder weniger stark beeinträchtigt trotz meist gutem Ernährungszustande Fieber gehört an sich nicht zum Skorbut kann aber als Folge von schwerer ulcerativer Stomatitis Entwicklung oder Resorption größerer Hamorrhagien oder von Sekundärinfektionen in meist uncharakteristischer Form sich einstellen Wie bei allen Avitaminosen so ist auch beim Skorbut die Resistenz gegen Infektionen deutlich herabgesetzt insbesondere scheint das für die Tuberkulose zu gelten alte Herdesackern wieder auf beginnende vorher relativ gutartige Affektionen nehmen einen sturmischen Verlauf Auf dem ostlichen Kriegsschauplatze kamen häufiger Kombinationen mit Puhr vor Von Komplikationen seien schließlich noch Verbindungen mit Ödemkrankheit erwähnt die SÄLLE u. ROSENBERG im Kriege häufiger sahen Meist handelte es sich um Personen der Zivilbevölkerung

Die bei Skorbut in schweren Fällen sich immer entwickelnde Anämie ist durchaus als posthamorrhagische sekundäre Anämie aufzufassen obwohl gar nicht so selten ein normaler oder gar ein erhöhter Farbeindex gefunden wurde Zu Anfang und in der Rel. onvalescenz sah SÄLLE vereinzelt sogar Poliglobulien (bis 7,2 Mill) Die Leukocytenzahlen sind wie bei anderen Blutungsanämien oft deutlich vermehrt neutrophile Leukocytozen bis zu 60000 sehen SENATOR u. a. (zit. bei SÄLLE) mehrfach doch scheinen sehr hohe Zahlen große Paritäten zu sein an ihrem Vorkommen ist aber wohl nicht zu zweifeln Eine Linksverschiebung fehlt ebenso wie eine stärkere Knochenmarkreaktion (keine Myelocyten keine Myeloblasten) Die Blutplättchenzahlen sind großen Schwankungen unterworfen Gerinnungszeit und Blutungszeit sind normal

Seit wir in der Zufuhr von Vitamin C die stets wirksame Therapie besitzen kann von einem Stadium des natürlichen Verlaufs des Skorbut schon seit Jahren kaum mehr die Rede sein Nur unter äußerst ungünstigen hygienischen Verhältnissen wie bei den schweren sich selbst überlassenen Epidemien in Rußland nimmt die Krankheit noch ihren natürlichen Verlauf Anämie Cachexie wachsen tuberkulöse und septische Infektionen gesellen sich dazu und bringen den schließlich aufs äußerste erschöpften Organismus zum Erbeugen Im Terminalstadium bleibt schließlich auch die sonst so wirksame Therapie machtlos

Die pathologische Anatomie des Skorbut ist damals vor allem von ASCHOFF u. KOCH die als Armeepathologen besonders in Rumänien ein großes Material sammeln konnten durchgearbeitet worden Die Befunde harmonieren aufs beste mit dem klinischen Bilde Beherrschend sind die multiplen Hamatome vor allem in den Stütz- und Bewegungsorganen (Bindegewebe Muskulatur) daneben auch im Fettgewebe und in der Haut in allen ihren Schichten ferner bei Jugendlichen

in der Knorpelknochengrenze In der Epidermis ist die Anordnung um die Haar-  
balge und Schweißdrüsen charakteristisch Die Hoffnung für die abnorme Ladung  
betrifft der Gefäße histologische Unterlagen zu bekommen hat sich leider nicht  
erfüllt und es ist eine bloße Hypothese wenn ASCHOFF u KOCH die abnorme  
Gefäßdurchlässigkeit auf Veränderungen der Kittsubstanzen zurückführen Die  
spezifischen Elemente von Muskulatur und Nervensystem sind höchstens sekundär  
durch die Blutungen im Vitellogenese gezogen die Querstreifung der Muskulatur  
kann an Stellen starken Druckes verursacht werden zu einer eigentlichen Myositis  
kommt es aber anscheinend nie Im Zahnfleisch lassen sich einfache hamorrhagisch  
proliferative und sekundär infektiöse Vorgänge gut unterscheiden Von den bei  
nicht komplizierten Fällen nur selten anzutreffenden Veränderungen der inneren  
Organe seien Verfettungen der Leber vereinzelt auch des Herzmuskels neben den  
schon erwähnten ungewöhnlichen Lokalisationen von Blutungen erwähnt

**Die C Hypovitaminose** Ob es eine solche überhaupt gibt ist noch sehr umstritten  
Sichere Kriterien gibt es dafür jedenfalls nicht Bei der Seltenheit der voll ent-  
wickelten Avitaminose und der Leichtigkeit sie zu erkennen kommt eventuellen  
abortiven meist sporadischen Fällen eine weit größere Bedeutung zu Der Kreis  
wird hier von manchen Autoren wie STERR u Mitarb (Z) meines Erachtens viel  
zu weit gezogen Es ist selbstverständlich daß nicht Hautläsionen und Zahn-  
fleischveränderungen oder andere noch vieldeutiger allgemeine Symptome viel  
weiteres als C Hypovitaminose angesprochen werden dürfen Um eine solche zu  
erwagen müssen mindestens 3 Bedingungen erfüllt sein erstens eine lange Periode  
einer nachweislichen Vitamin C Mangelernährung wobei es gleichgültig ist ob die  
Nahrung ungenügende Mengen für den jeweiligen Bedarf enthält oder die Re-  
absorption durch Darmprozesse vor allem Durchfälle gelitten hat zweitens ein  
abnorm niedriger Gehalt des Blutes an Ascorbinsäure drittens die Beseitigung der  
Symptome durch Zufuhr größerer Vitaminmengen von etwa 150 mg in C reicher  
Nahrung und Extrazufuhr

Bei dem Bedarf muß berücksichtigt werden daß er außerordentlich verschieden  
ist Die Ansichten über seine Höhe gehen außerordentlich stark auseinander Das  
National Research Council empfiehlt 1948 10—70 mg Ascorbinsäure in Gravidität  
und bei Lactation noch mehr Dies sind Mengen welche die gewöhnliche Ernährung  
fast nie enthält Sie sind sicher zu hoch angesetzt wenn man z B bedenkt daß  
im letzten Weltkriege in England nur 10—30 mg zur Verfügung standen und nie  
Störungen beobachtet wurden Dies gleiche gilt für zahlreiche andere Beob-  
achtungen (zit bei LANG PÄRKE S 24.) Experimentelle Untersuchungen in  
Kriegsgefangenenlagern von FARMER u Mitarb auf die im einzelnen noch später ein-  
gegangen wird (vgl S 277) zeigten daß schon 10 mg genügen um hypovitaminose  
ähnliche Erscheinungen zu beseitigen Ein Massenerperiment von CLAZEBROOK u  
THOMSON bei 1100 College Invasen die 11 Jahre täglich nur 15 mg Vitamin C  
erhielten ergab daß diese jungen Leute genau so gesund und leistungsfähig  
sind wie eine Kontrollgruppe die mit Vitamin C gesättigt war H PIETSCHEL u  
H SCHICK fanden nach 160 tägiger Ascorbinsäurefreier Ernährung keine sicheren  
Ausfallerscheinungen J H CRABDOY u C H LIND sahen in einem Selbst-  
versuch erst nach 13 Tagen die ersten Symptome einer leichten C-Hypovit-  
aminose entstehen

In einer englischen Versuchsreihe des Medical Research im zweiten Weltkriege  
traten die ersten Erscheinungen bei C-freier Kost erst nach 190—240 Tagen auf  
während sie bei einer Zufuhr von 10 mg Vitamin C völlig ausblieben Demgegen-  
über ergaben Massenerperimente von J B FORTMAYNS sowie SCHICK u Mitarb  
daß die Grenze von 10—30 mg nicht unterschritten werden sollte

Diese und ähnliche Beobachtungen zeigen, daß eine Ascorbinszufuhr von 40 bis 50 mg völlig optimal ist. Der Bedarf erhöht sich schon physiologisch bei vermehrten Belastungen des Organismus wie sehr starke körperliche Anstrengungen, vielleicht auch schweren seelischen Noten und bei Frauen durch Schwangerschaft, Puerperium und Stillgeschäft. Erst recht gilt das wahrscheinlich für Krankheiten vor allem Magendarmkrankungen, Blutungen und Infektionskrankheiten. Ob und gegebenenfalls wie stark unter den genannten physiologischen und pathologischen Umständen der Bedarf wächst, läßt sich weder voraussagen noch in jedem Falle genau angeben. Gewisse Indikatoren dafür sind Vitaminspiegel im Blute, Ausscheidung im Harn und Belastungsproben. Normalerweise enthält das Blut 8—12 mg % Vitamin C oder nach amerikanischen [SPIES u. BUTT (2)] und englischen Autoren 12 (0,8—1,5) mg %, im Plasma. Ein Defizit wird meist angenommen, wenn diese Werte für das Gesamtblut 40 mg % und das Plasma 0,5 mg % unterschreiten. Nach SPIES u. BUTT (4) ist der Gehalt der Blutplättchen ein besserer unter Umständen entscheidender Maßstab. Zu einer Zeit, in der im Plasma der C-Gehalt bereits auf 0 abgesunken ist, können die Blutplättchen noch erhebliche Mengen enthalten. Verschwindet Vitamin C auch hier, so pflegen in nächster Zeit typische Skorbuterscheinungen einzusetzen. Der C-Gehalt des Harns beträgt bei normaler Sättigung des Körpers 10—20 mg, bei sehr reichlicher Zufuhr sogar bis 50 mg. Auch im Schweiß, Speichel und Magen wird Vitamin C ausgeschieden. Die im Stuhl gefundene Menge beträgt normalerweise 5—8 mg.

Zur Bestimmung des Sättigungsdefizits des Organismus sind verschiedene Methoden angegeben worden [Lit. vor allem bei BICKNELL u. PRESCOTT (2)]. Im Prinzip stimmen sie darin überein, daß nach oraler oder parenteraler Belastung mit größeren Mengen von Ascorbinsäure (meist 200—500 mg) bestimmt wird, wie viel erforderlich ist, um den Harnvitamingehalt deutlich zu erhöhen (WIDENBAUER).

Am besten wird das nicht im Schnellverfahren, d. h. mit einem großen Vitaminstoß von  $\frac{1}{2}$ —1 g an einem Tage gemacht, sondern mit mittleren (200—300 mg) täglichen Mengen. Bei vollentwickeltem Skorbut hat man dabei Defizite von 5000 mg errechnet. Die diagnostische Leistungsfähigkeit dieser Belastungstests ist begrenzt. Man kann nicht etwa sagen, daß die Überschreitung einer bestimmten Defizitmenge für eine klinische Hypovitaminose pathognomisch ist. Schon die Nierenausscheidungsschwelle wechselt individuell erheblich, und es gibt viele völlig gesunde Menschen, die überhaupt kein Vitamin C im Harn ausscheiden oder ein sehr hohes Defizit aufweisen. Auch das RUMPEL-LEEDES-Phänomen, d. h. die Prüfung der Capillardurchlässigkeit bei Manschettenganlegung unter bestimmtem Druck, ist für die Diagnose herangezogen worden (GOETTER). Mehr als 6 Petechien bei 15 min langer Stauung mit 50 mm Hg sollen abnorm sein. Aber auch diese und ähnliche Methoden [vgl. BICKNELL u. PRESCOTT (2)] sind nicht zuverlässig, da nur ein Drittel aller Fälle von echtem Skorbut eine sichere Capillardurchlässigkeit aufweist und andererseits eine solche auch bei anderen hamorrhagischen Diathesen vorkommt.

Unter diesen Umständen ist immer noch am wichtigsten die Feststellung, daß hohe Dosen Ascorbinsäure vorhandene Symptome oder Beschwerden rasch zum Verschwinden bringen.

MORAWITZ u. a. nahmen eine C-A-Hypovitaminose dann an, wenn sonst nicht erklärbare rasche Ermüdbarkeit, unbestimmte allgemeine Beschwerden und Schmerzen, leichte Magendarmstörungen, Neigung zu Infektionen, Auftreten von Zahnkaries, Zahnfleischblutungen und Gingivitis vor allem im Frühjahr vorliegen. Treten vereinzelte Hautpetechien oder ein positives RUMPEL-LEEDES-Phänomen hinzu, so ist die Diagnose wohl meist gesichert.

Im übrigen entscheidet immer wieder der Erfolg oder Misserfolg der spezifischen Therapie. Die Tatsache, daß manchmal Blutungen jeder Art oder andere hämorrhagische Diathesen wie SCHÖNLEIN-HENOCHEsche Purpura, essentielle Thrombopenie und Hämophilie auf intravenöse Injektionen von Ascorbinsäure günstig reagieren (BOGER u. SCHRODER) spricht selbstverständlich nicht für die hypovitaminotische Natur dieser Leiden. Der Wirkungsmechanismus in solchen Fällen ist noch durchaus unklar. Derartige Beobachtungen zeigen aber, daß die Diagnose ex juvantibus auch ihre Grenzen hat.

Dies gilt für alle möglichen Symptome und Krankheiten wie Anämie, Zahn- und Zahnfleischveränderungen, innersekretorische und genitale Störungen, Magen-darmleiden (z. B. Ulcus), Störungen des vegetativen Nervensystems, Allergien usw., die mit einer Hypovitaminose in Verbindung gebracht worden sind.

Zur Frage der C-Hypovitaminose und den Immunitätsverhältnissen hat kürzlich W. FAHRDICH (1952) in seiner ausgezeichneten Darstellung der Vitamin-C-Mangelkrankheiten in dem von K. LANG u. R. SCHÖN herausgegebenen Buche

Die Ernährung (Z) sehr eingehend und kritisch Stellung genommen. Er stützt sich vor allem auf 3 eigene eingehende und langfristige Beobachtungsfälle von manifestem Skorbut in Kriegsgefangenenlagern.

Bei diesen konnten vor allem folgende wertvolle Feststellungen getroffen werden: zunächst die vollkommene Unabhängigkeit der Erkrankung von dem Caloriengehalt der Kost, sofern diese Vitamin C frei war. Sie enthielt 3600 Cal täglich. In 48 Fällen betrug nach den Untersuchungen von GRAB der Vitamin C-Gehalt im Blut 0,0 mg % in 23 Fällen 0,1 mg %, in 13 Fällen 0,3–0,4 mg %. In allen Fällen genugte eine Zulage von nur 10 mg Ascorbinsäure, um eine restlose Heilung herbeizuführen, obwohl alle Fälle Komplikationen mit anderen Krankheiten aufwiesen: davon 39 Tuberkulose, 23 Ödemkrankheit und sonstige Ödeme und 13 Verwundungen. Das Erstaunlichste aber war, daß die Heilung mit diesen kleinen Mengen so gefestigt war, daß es hinterher in einer Vitaminmangelperiode bis zu 9 Monaten nicht zu einem Rückfall der Krankheit gekommen war und daß diese ehemals Kranken hinsichtlich Wohlbefinden und Leistungsfähigkeit sich genau so verhielten wie solche, die täglich bis zu 200 mg Vitamin C erhielten, und das alles trotz der schweren Komplikationen mit zum Teil sehr schweren Schädigungen anderer Art.

FAHRDICH folgert daraus, daß wenn es überhaupt eine C-Hypovitaminose geben sollte, diese unter den geschilderten Verhältnissen hätte eintreten müssen. Er weist darauf hin, daß die übliche Nahrung in fast allen Ländern, besonders den nördlichen (DAGLEY), aber auch bei Schweizer Soldaten (FETTER u. WINTER), erheblich unter 20 mg Vitamin C enthält und trotzdem volles Wohlbefinden und maximale Leistungsfähigkeit besteht. Zahlreiche Untersuchungen von Teilnehmern an Gemeinschaftsverpflegung und an Soldaten von GRAB ergaben, daß ihr Serum und Plasma trotz voller Gesundheit und hoher Leistungsfähigkeit meist nur Spuren und oft gar kein Vitamin C enthielt. Ähnliche Beobachtungen hatten schon vorher DIRS u. J. gemacht.

Aus allen diesen und ähnlichen anderen Befunden, die bei FAHRDICH angeführt sind, schließt meines Erachtens FAHRDICH mit Recht, daß der Beweis dafür, daß die Sättigung für den Körper einen Vorteil bedeutet, noch nicht erbracht ist. Schließlich wird von FAHRDICH noch die Frage der Vitamin C-Versorgung und Infektionsgefährdung erörtert.

Schon BIERICH, der Leiter einer zentralen Skorbutstation vom russischen Roten Kreuz mit einem enormen Krankengute, konnte auf Grund voneingehender Fragebogen feststellen, daß andere Erkrankungen wie Tuberkulose, Lues, Ichtus, Polyarthrit und Malaria keinen prädisponierenden Einfluß auf die schließliche

Krankheit an Skorbut zu haben scheinen mit Ausnahme vielleicht von Dysenterie und Typhus

Meist wird als bewiesen angesehen daß eine dauernde Vitaminunterbilanz in der Nahrung zu einer Herabsetzung der natürlichen Immunität gegenüber Infektionserregern und deren Toxinen führt (IUSERZ). Es wird dies meist auf eine Herabsetzung der bacteriiden Kraft des Blutes und auf eine verminderte Fähigkeit zur Bildung spezifischer Antikörper zurückgeführt

Solche Zusammenhänge sind in letzter Zeit vor allem von nordischen Autoren wie DAGULF ALWALL und DAHLBERG sehr energisch mit guten Gründen bestritten worden

Tatsächlich gibt es wohl auch bisher keinen exakten Beweis dafür daß große Vitamin C Zufuhr wirklich vor Auftreten von Infektionskrankheiten schützt. Auch Beobachtungen bei der großen Grippeepidemie 1952/53 in der enorme Mengen von Vitamin C konsumiert wurden scheinen nicht in die Richtung zu sprechen. Vorläufig bezieht sich das allerdings nur auf Eindrücke und ärztliche Erfahrungen und nicht auf ein größeres statistisches Material

Was soll nun aus allen diesen Untersuchungen und Erfahrungen gefolgt werden?

FAHNDRICH tut es in dem Sinne daß der ganze Begriff der chronischen C Hypovitaminose als unbewiesen und unklar abzulehnen ist wie es zuerst und stark angefeindet RIETSCHEL u. Mitarb. taten

Ich glaube daß man ihnen weitgehend rechtgeben muß

Das bedeutet selbstverständlich nicht daß man den Vitamin C Gehalt der Kost für irrelevant halten darf was auch weder RIETSCHEL noch FAHNDRICH tun

Es besteht aber keinerlei Notwendigkeit eine normale Ernährung selbst wenn sie nur kleine Mengen weit unter dem offiziellen angegebenen Bedarf von 50 bis 125 mg Ascorbinsäure enthält durch weitere Zuführen zu komplettieren. Auch in Epidemiezeiten scheint das keineswegs erforderlich

Schaden kann allerdings dadurch nicht angerichtet werden. Der Nutzen ist aber vorläufig noch problematisch

Mortalität. Todesfälle an unkompliziertem Skorbut sind heute offenbar sehr selten weil anscheinend die wirksame Therapie fast immer noch beizeiten einsetzt. SALLE sowie ASCHOFF u. KOCH die ein sehr großes Material von 461 Fällen aus dem ersten Weltkrieg übersahen verloren an unkompliziertem Skorbut keinen Kranken und von mit anderen Krankheiten vor allem mit Tuberkulose komplizierten 86—90% wobei die Komplikationskrankheit die Todesursache war

Die Diagnose des vollentwickelten Skorbut zumal inmitten einer Epidemie ist leicht. Anders steht es mit abortiven sporadischen Fällen. Bei der Vieldeutigkeit von Hamorrhagien kommt hier der Anamnese eine entscheidende Bedeutung zu. MORAWITZ (Z. S. 106) rat mit Pecht einen Skorbut nur dann anzunehmen wenn ein Kranker monatelang kein Obst und keine frischen Gemüse zu sich genommen hat. Dem klinischen Bilde nach können sich alle hamorrhagischen Diathesen einander zum Verwechseln ähnlich sein gerade wenn man an abortive Fälle von Skorbut denkt die nur mit Hautblutungen einhergehen oder nur ganz leichte Zahnfleischveränderungen zeigen. Die Purpura rheumatica ist gewöhnlich durch gleichzeitige Gelenkschmerzen charakterisiert die Hamorrhagien bei Sepsis, Fleckfieber oder anderen Infektionen gehen gewöhnlich mit sehr hohen Temperaturen und starker Beeinflussung des Gesamtzustandes einher. Der Nachweis von Drüsenvergrößerungen und Milztumor sowie vor allem die Untersuchung des Blutes schützen vor Verwechslungen mit Leukämie und Pseudoleukämie. Die akute lymphatische Leukämie kann besonders ähnliche Bilder hervorrufen doch betrifft die Stomatitis hier nicht nur das Zahnfleisch sondern vor allem die anderen Partien der Mund

schleimhaut insbesondere die Tonillen und ihre Nachbarschaft. Die übrigen diagnostischen Möglichkeiten wurden schon bei der Besprechung der C Hypovitaminose erörtert.

Mit der Aufklärung des Wesens des Skorbut als einer C Avitaminose sind die Richtlinien für *Prophylaxe* und *Therapie* gegeben. In normalen Zeiten enthält die gewöhnliche Nahrung so viel Vitamin C daß besondere Vorkehrungen überflüssig sind. Liegen allerdings abnorme Ernährungsverhältnisse vor wie zur Zeit des Krieges bei den Mittelmächten und in den okkupierten Gebieten oder leidet die Resorption schwer so muß die Zufuhr genügender Mengen von frischen Gemüsen Kohlarten Obst nicht zu alten Kartoffeln sowie von Innereien besonders Leber sicher gestellt werden. Dabei genügt meist jedes der genannten Nahrungsmittel auch allein. Auch Hühnerfrucht die durch Einweichung in Wasser zur Keimung gebracht werden können aushelfen doch sind dann größere Mengen nötig. Die Hauptgefährzeit sind die letzten Wintermonate und das Frühjahr. Die Gefahr des drohenden Skorbut muß möglichst schon in der Latenzperiode erkannt und abgewendet werden.

Ist die Krankheit bereits manifest geworden so ist es klar daß entweder große Mengen von Nahrungsmitteln mit großem Vitamin C Gehalt oder reine Ascorbinsäure dargereicht werden müssen.

Die folgende Tabelle 3 orientiert über den Ascorbinsäuregehalt der Vitamin C reichsten Nahrungsmittel (über 5 mg %).

Tabelle 3	
Auffallend hoch (100—200 mg %) ist auch der C Gehalt einzelner Gewürze wie:	Hagebutte 800 mg %
Dill Salbei Kapuzinerkresse doch werden davon gewöhnlich nur sehr kleine Mengen als Geschmackszutat zur übrigen Nahrung gegeben. Zerealien Milch und Milchprodukte Hefe Eier enthalten entweder keine Ascorbinsäure oder nur Mengen unter 2 mg %.	schwarze Johannisbeere 140 mg %
	Citronen Apfelsin
	Grapefruit Erdbeere 50—60 mg %
	Anderes Obstarten 20—30 mg %
	Kohlarten 10—20 mg %
	Leber u. Fischleber 0—30 mg %
	Niere 10—15 mg %

Hinsichtlich detaillierteren Angaben sei auf die Vitamintabellen von DROSE u. BRANDEL sowie die große Tabelle von GLATZEL (S. 147 u. 189) verwiesen.

Bei der Berechnung ist immer in Betracht zu ziehen daß beim Kochen selbst in geeigneten Gefäßen etwa 20 % des Vitamins C zerstört werden und etwa 2—60 mg Kochwasser übergehen das daher möglichst mit der Nahrung vereinigt werden sollte falls nicht die Zubereitung im Dampfkessel wie in Großküchen möglich ist.

Für *therapeutische Zwecke* reicht der Ascorbinsäuregehalt der Speisen gewöhnlich nicht aus sondern es muß dazu je nach der Schwere der Erkrankung Vitamin C peroral oder parenteral in Mengen von 10—1000 mg täglich hinzugegeben werden.

Reine kristallisierte Ascorbinsäure in Tabletten zu 0,05 g und Ampullen zu 0,01, 0,1 und 0,5 mg liefern die Firmen F. Merck Darmstadt als Cebion Hoffmann La Roche (Luzern) als Redoxon und IC Farbmittelwerke als Cantan in den Handel.

Hinter der kausalen Behandlung steht die symptomatische natürlich an Bedeutung zurück. Daß das Auftreten von Blutungen zumal in die Muskulatur zur absoluten Bettruhe zwingt ist allverständlich. Besonders Aufmerksamkeit erfordert die Mundpflege. Häufige Spülungen mit Tet. Myrrhæ oder Patanrhæ (20—30 %) oder Kaliumpermanganat beeinflussen die Schleimhäute günstig und beseitigen die Entzündungs- und Ulcerationsprodukte. Dampfen auch die Salivation. Stärkere Blutungen müssen lokal mit Watte getränkt mit Fenchelöl



Die Rachitis wird daher auch pathologisch anatomisch bei Kindern als eine der Embryonalperiode zugehörige Erkrankung angesehen, charakterisiert durch die Entwicklung von rachitischen Veränderungen im Knochengerüst infolge Thyrypsis im Sinne einer ungenügenden Verknöcherung rachitische Malacien unter der Form von Rachitis im Osteomalaciezusammenfaßt. Die von VIRCHOW versuchte Trennung der Rachitis von der Osteomalacie läßt sich heute nicht mehr aufrechterhalten. Da Rachitis heute auch keinem Zweifel unterliegen, daß es sich um eine Erkrankung handelt, die im Kindesalter nach dem ersten Weltkriege mit der Verknöcherung des Knochengerüsts, sich nicht sicher abtrennen lassen, werden der Spatrachitis oder der Osteomalacie auch pathologisch anatomisch zuzurechnen sind.



Abb. 1. Rachitis. Vergrößerung am Färbepapier (nach KERN).

Die rachitische Knochen hat danach einen vermehrten Gehalt an Wasser und weniger an  $\text{Ca}$ ,  $\text{PO}_4$ ,  $2\text{CO}_2$  etwa 60% der normalen Menge. Die Calciummenge ist aber nicht verändert und es ist in Abb. 1 auf S. 20-21 eine Tabelle der normalen Knochenwerte angegeben.

Die normale Knochenwerte sind in der Tabelle angegeben.

	Normal
1. Wasser	11,6%
2. Fett	0,4%
3. Eiweiß	1,0%
4. Phosphor	1,0%
5. Calcium	1,0%
6. Kohlenstoff	1,0%
7. Stickstoff	1,0%
8. Sauerstoff	1,0%
9. Wasserstoff	1,0%
10. Chlor	1,0%
11. Natrium	1,0%
12. Kalium	1,0%
13. Magnesium	1,0%
14. Zink	1,0%
15. Eisen	1,0%
16. Kupfer	1,0%
17. Mangan	1,0%
18. Silber	1,0%
19. Gold	1,0%
20. Platin	1,0%

Die Rachitis und Osteomalacie entstehen als Knochenkrankheiten mit pathologischer Entwicklung der Knochenbildung bzw. gestörterem Abbau des Knochen-Gewebes im Knochen, was sich die Stoffwechselstörungen zeigen in erster Linie dem Studium der beiden chemischen Hauptbestandteile des Knochen, dem Calcium und dem Phosphor. Das Calcium ist als Calciumphosphat und das Phosphor als Calciumcarbonat dargestellt.

Die chemische Zusammensetzung der rachitischen Knochen ist aus der Tabelle von CASPER (Tab. 1) gut ersichtlich.

Die normale Zusammensetzung der Knochen ist aus der Tabelle von CASPER (Tab. 1) gut ersichtlich.

erhebliche Verarmung des Gesamtorganismus an Kalk. Im Blute der Rachitiker kommt das lange nicht so deutlich zum Ausdruck wie man das annehmen sollte. Der Kalkspiegel des normalen Sauglitterserums ist auffallend stark fixiert auf 10 mg % mit nur geringen Abweichungen um  $\pm 1^0$ . Die rachitischen Serumkalkwerte liegen im Durchschnitt der unteren normalen Grenze nahe gehen aber unter 10 mg % meist nur bei Komplikationen mit Tetanie herab. Ausgesprochen ist dagegen die Abnahme des Serumphosphors (Hypophosphatämie) wobei aber nur die anorganische Komponente betroffen ist (normal 4,5—6 mg %). Interessant ist daß die Angleichung der Zahlen an die Norm oft das erste Zeichen der Abheilung der Erkrankung ist. Die Verarmung an den basisch reagierenden Substanzen äußert sich auch in der Alkalireserve. Da gleichzeitig zumal bei der floriden Form auch eine gegenüber der Norm vermehrte Säureausscheidung im Harn besteht so liegt eine Acidose doch eine vermehrte Bildung saurer reagierender intermediärer Stoffwechselprodukte vor. Das kommt sowohl in der Zunahme des Neutralisationsammoniaks im Urin manchmal überschießend bis zur alkalischen Reaktion als auch in der vermehrten Ausscheidung organischer Säuren im Harn zum Ausdruck.

Selbstverständlich ist die Verarmung des rachitischen Organismus an Ca und P auch in den Ausscheidungen zu finden. Beide Substanzen werden vermehrt durch Harn und Kot abgegeben wobei zu bedenken ist daß der Darm schon normalerweise das Hauptausscheidungsorgan für Ca ist. Besonderes Interesse haben bei der Rachitis Anomalien der Phosphatase gefunden. Nach KALUA ist die alkalische Serum Phosphatase bei dieser Krankheit erhöht. Der Anstieg beginnt früh und fällt bei der Heilung nur langsam ab. Auch die Verteilung der Phosphatase im rachitischen Organismus ist ungewöhnlich (W. H. FRYMAN) ohne daß man vorläufig für die Pathogenese der Krankheit viel damit anfangen kann.

Ähnliches gilt auch für den Grundumsatz. Dieser ist bei ausgeprägter D-Avitaminose (SZEL) und beim rachitischen Säugling im Mittel um  $-17\%$  gesenkt (NITSCHKE u. SCHWEIDLER u. a.). Die Erniedrigung scheint im Winter am ausgesprochensten zu sein. Normalerweise wird sie nach NITSCHKE durch vermehrte Schilddrüsen und eventuell Nebenschilddrüsenaktivität ausgeglichen. Diese Ausgleichsmöglichkeit soll bei der Rachitis fehlen.

Alle die genannten Vorgänge sind Einzelbausteine für den Aufbau einer Theorie über den feineren Mechanismus der D-Avitaminose aber vorläufig fehlt noch der Bauplan der sie zur Einheit verknüpft.

Während für die Rachitis eine Fülle von Beobachtungsmaterial vorliegt sind die Untersuchungen bei der Osteomalacie spärlich. Da die älteren Theorien mit der Entdeckung und Eingewinnung des Vitamins D<sub>2</sub> ihre Bedeutung im wesentlichen verloren haben lautet heute die Frage wie wirkt sich das Vitamin beim Knochenwachstum aus und welche Stoffwechselveränderungen stellen sich beim Fehlen doch also bei Rachitis und Osteomalacie ein?

Tierversuche können hier nur zum Teil zur Aufklärung helfen.

Die Rattenrachitis ist dadurch prinzipiell von der menschlichen Rachitis unterschieden daß sie nur zum Teil eine D-Avitaminose ist. Entscheidend ist dort das Verhältnis Ca/I in der Nahrung. Nur bei großem Ca-Überschuß der den I-Phosphor aus den Knochen löst und mit diesem als Calciumphosphat ausgeschieden wird kommt es zur Rattenrachitis. Wird die normale Relation wieder hergestellt so verschwindet die Rachitis auch ohne Vitamin D. Anders beim Hunde und beim Menschen. Man kann bei diesen das Verhältnis variieren wie man will man kann beliebig große Mengen von Ca und I<sub>2</sub> geben es kommt trotzdem bei D-Mangel zur rachitischen Malaise.

Das erste Zeichen der Mineralstörung ist gewöhnlich das Absinken des Blut phosphorspiegels während der Kalkgehalt der im allgemeinen viel zäher fest gehalten wird noch in der Breite der Norm sich halten kann

ROMINGER u. Mitarb. die sich in neuerer Zeit besonders mit der Theorie der Rachitis befaßt haben unterscheiden 4 Phasen im Ablauf der rachitischen Stoffwechselstörungen wie aus folgender Tabelle 55 hervorgeht

Tabelle 55. Phasen im Ablauf der Mineralstoffwechselstörungen bei der Rachitis (nach ROMINGER)

	Min. stoffwechsel		Klinische und röntgenologische Kennzeichen
	P Bilanz	CaO Bilanz	
1. Phase	stark ver schlechtert	normal oder annähernd normal	keine Zeichen von Rachitis oder An zeichen einer beginnenden Rachitis
2. Phase	verschlechtert	verschlechtert	Klinisch u. röntgenologisch ausgespro chene Rachitis
3. Phase	übernormal positiv	verschlechtert	Klinisch Umstimmung im Allgemein befinden röntgenologisch beginnende Kalkablagerung
4. Phase	übernormal positiv	übernormal positiv	Klinisch vorgeschrittene Heilung rönt genologisch Kalkablagerung in breiten Bändern

Die Ursache der Hypo Phosphatämie wird vielfach in einer gestörten Resorp tion von P im Darm gesehen sicher ist daß sie schlagartig durch Vitamingaben gebessert wird Aber selbst Injektionen von Phosphorverbindungen können die Rachitis nicht verhindern

Eine weitere Theorie rekurriert auf Dysfunktionen innersekretorischer Organe insbesondere der Ovarien wie schon erwähnt Andere wie VELLANBY dachten an gleichzeitige Wirkung von toxischen Nahrungs oder Intermediärprodukten Phytinartige Substanzen wurden als Antagonisten des Vitamins D<sub>2</sub> angesehen

ROMINGER faßt die Rachitis als eine Folge intermediärer Stoffwechselstörung an auf ohne diese definieren zu können Denn seine Annahme daß diesen Kranken ein Ferment oder Coferment fehle das den Serumphosphor in die für den Kno chenaufbau erforderliche Form bringt ist nur eine Deutung der von HERS u. Mitarb. in vitro gefundenen Tatsache daß rachitische Knorpel im Gegensatz zu dem normalen Serum im Rachitikerserum nicht verkalken und sagt über die dabei sich abspielenden Prozesse nichts aus Bei den genannten Versuchen ist bemerkens wert daß die Verkalkung im normalen Serum auch ohne Zusatz von Vitamin D erfolgt so daß man annehmen muß daß die darin enthaltenen minimalen Mengen schon für Verkalkungsprozesse ausreichen Auch die Beziehungen zwischen Vitamin D und Nebenschilddrüse die bei Rachitis zu hypertrophieren pflegt sind noch nicht genügend geklärt Sicher ist nur daß das Parathyreoideahormon lediglich den Serumkalkspiegel erhöht und zwar auf Kosten des Knochens der dabei einen Teil seines Kalkes hergeben muß Bei gleichem Endeffekt besteht also im Mechanismus zwischen beiden Faktoren ein Antagonismus Dafür spricht auch die Tatsache daß Injektionen von Nebenschilddrüsenextrakten die Ausheilung der Rachitis verzögert während Entfernung dieser Inkretdrüsen das Eintreten dieser Krankheit erschwert Ob und welchen Einfluß die Parathyreoidea normaler weise auf die Knochenbildung hat wissen wir noch nicht So hatten auf dem Ge biete des Rachitistoffwechsels noch manche Fragen ihrer Lösung während die pathologisch anatomischen Vorgänge in allen Einzelheiten weitgehend geklärt sind

Die Diagnose der Rachitis und Osteomalacie ist im allgemeinen sehr leicht Die Knochenveränderungen sind für Inspektion und Palpation so charakteristisch und im Röntgenbild meist so eindeutig daß in ausgebildeten Fällen wohl selten

Irrtümer entstehen. Größere Schwierigkeiten kann die richtige Erkennung beginnender Fälle machen, in denen subjektive Beschwerden die Szene beherrschen und typische Knochenprozesse noch nicht da sind. In solchen Fällen kommt der Serumuntersuchung erhöhte Bedeutung zu. Die Hypophosphatämie ist eines der ersten und konstantesten Symptome bei Pachtitis und anscheinend auch bei Osteomalacie, so daß erniedrigte P-Werte im Serum in Verbindung mit Knochen-schmerzen seien sie spontan oder auf Druck in der Regel schon sehr frühzeitig eine Diagnose und damit die Einleitung der nötigen therapeutischen Maßnahmen ermöglichen.

*Differentialdiagnostisch* kommen fast nur für den oberflächlichen Untersucher Myxödem, Knochenschwund und Chondrodystrophie in Betracht. Durch röntgenologische und stoffwechselchemische Untersuchung ist aber sofort die Entscheidung zu treffen. Ernsthafte Schwierigkeiten macht eigentlich nur die seltene Osteoparathyroidismus idiopathicus oder imperfecta (LORSTEN) (Zusammenfassende Darstellung von S. KRAMER und Beobachtungen an sich selbst in der Würzburger Klinik). Sie kommt sowohl angeboren wie als Spätform vor und kann tatsächlich im Knochenhalt oft große äußere Ähnlichkeiten mit der Rachitis haben. Die Schädelknochen sind weich, die Knochen abnorm beweglich, meist frakturiert. Dadurch entstehen besonders an den Unterschenkeln abnorme Verbiegungen. Das Allgemeinbefinden ist meist nur wenig beeinträchtigt, vor allem die geistige Entwicklung fast nie gestört. In vielen Fällen fällt bei Osteoparathyroidismus imperfecta eine mangelhafte Ausbildung und Blaufärbung der Skleren auf. Der Blutcalciumspiegel ist oft erhöht. In zweifelhaften Fällen, die gewöhnlich nur die malacische Spätform betreffen, entscheidet wohl immer eindeutig das Röntgenbild. Hier ist charakteristisch für die Osteoparathyroidismus die hochgradige Porosität des Skelets mit fast fehlender Spongiosazeichnung, ferner die scharfe Epiphysenabgrenzung. Pathologisch-anatomisch handelt es sich um eine fast völlig rudimentäre Knochenbildung sowohl endochondral wie periostal. Die Ursache dieser wohl irgendwie endogen bedingten Knochenhypoplasie ist vorläufig ganz dunkel. Mit Pachtitis hat sie wohl sicher nichts zu tun, im dem Sinne spricht auch das Versagen der üblichen Rachistherapie. Die in den Hungerjahren so häufige Hungerosteoporose infolge Ca- und P-Mangels in der Nahrung gibt röntgenologisch andere Bilder (Verwachsenheit und Aufhellung der Knochenstrukturen usw.). Da meist gleichzeitig auch ein D-Mangel entsteht, ergeben sich manchmal Mischformen von echter Osteoporose und Osteomalacie.

Die Diagnose von Rachitis und Osteomalacie ist im allgemeinen gut. Das Leben ist in unklaren, implizierten Fällen direkt so gut wie nie bedroht, nur indirekt kann solchen Kranken die Anfälligkeit gegenüber Infektionen, vor allem solchen der oberen Luftwege und der Lungen, zum Verhängnis werden. Bei organ-erregender ist eine Kombination mit Tetanie, in besondere mit Laryngospasmus. Eine Ausheilung des Krankheitsprozesses ist die Regel. Selbst starke Veränderungen können sich bei richtiger Behandlung, manchmal sogar ohne eine solche, zurückbilden. In anderen Fällen bleiben Reste im Skelett von Deformitäten und Verletzungen bis ans Lebensende bestehen. Es gibt nur seltene, vorläufig noch ungeklärte ancheinend vitaminrefraktäre Fälle, die man vorläufig als sogenannte endogene Rachitis bezeichnet hat.

Mit den geschilderten Hauptresultaten der Forschungen über die Pathogenese der Rachitis und Osteomalacie ergeben sich die leitenden Gesichtspunkte für die moderne Prophylaxe und Therapie von selbst. In Frankfurt hatte schon die alte Medizin das Richtige getroffen, wenn sie Licht, Luft und zweckmäßige Ernährung als das Wesentliche für Verhütung und Behandlung empfahl. Über zweihundertjährige Erfahrungen haben immer wieder bestätigt, daß auf diese

Weise beide Krankheiten vermeidbar und bis auf Pestzustände auch heilbar sind. Trotzdem fußen wir heute auf einem ungleich viel festeren Boden. Den ersten großen Schritt vorwärts brachte die Anwendung der ultravioletten Strahlen der künstlichen Höhensonne durch HULDSCHINSKY, den zweiten die Verwendung von einer durch bestrahltes Vitamin D angereicherten Kost oder die Zufuhr des rein dargestellten Vitamins selbst. Die künstliche Höhensonne wird in täglich steigenden Dosen (Sitzungslänge von 5—45 min) appliziert. Die Erfahrung hat gezeigt, daß diese Therapie so viele Monate angewandt werden muß, als die hundert Lebensjahre zählen. Nach GEORGE GOTTLIEB <sup>11</sup> läßt sich der Erfolg durch kleine orale Eosingaben (0,1 g/Tag) die photosensibilisierend wirken verstärken.

Unter den Nahrungsmitteln steht schon seit langer Zeit der Lebertran (in Mengen von 10—30 cm<sup>3</sup> täglich) an erster Stelle. Ersatzpräparate wie z. B. Scotts Emulsion sind vielfach angenehmer im Geschmack, stehen aber an Wirksamkeit etwas zurück. Da Lebertran wegen seiner öligen Beschaffenheit und seines eigenartigen Geschmacks oft den größten Widerwillen bei Kindern und Erwachsenen hervorruft, ist es gut, daß wir ihn heute entbehren und durch bestrahlte Nahrungsmittel vor allem Milch, Trockeneiweiß usw. völlig ersetzen können. Aus prophylaktischen Gründen sollten die Kleinkinder in den gefährlichen Zeiten vor allem in den Wintermonaten stets derartige vorbehandelte Präparate erhalten. Im Sommer tut die Sonne das Nötige, sofern es sich nicht um in traurigen Verhältnissen untergebrachte Großstadtkinder handelt. Der spezifisch wirkende Stoff, das Vitamin D, kann heute nach dem WYDAŃSKICH-Verfahren unter dem Namen Vigantol (von E. Merck, Darmstadt u. I. G. Farben hergestellt) auch in Tabletten oder Tropfenform verwandt werden. 1 cm<sup>3</sup> Vigantol enthält 0,3 mg D<sub>2</sub>, 1 cm<sup>3</sup> Vigantol forte 7,5 mg, wobei 1 mg 40000 iE entspricht. Zur Stoßtherapie: Röhrchen mit 10—15 mg krist. D<sub>2</sub>. Andere Präparate sind Provitamin A Emulsion Klein mit 20000 iE Vit. D<sub>2</sub>, Provitaminol ein hochwertiger Lebertran mit 12000 iE D<sub>2</sub>, Vigoran forte mit 5 mg = 200000 iE D<sub>2</sub> pro Tablette, Sanostol Leberölkonzentrat 1 cm<sup>3</sup> enthält 600 iE Vitamin A + 250 iE Vitamin D<sub>2</sub>, Licotrat Lebertran (Hertl) und andere D-Präparate. Der menschliche Organismus vermag 7 Dehydrocholesterin, das in der Haut durch Bestrahlung in Vitamin D<sub>2</sub> übergeht, selbst zu bilden. Daher ist bei gesunden Erwachsenen eine Zufuhr von außen kaum notwendig. Der Bedarf bei Kindern und in der Gravidität und bei der Laktation wird von National Research Council (1948) mit 400 iE angegeben. Die Dosierungsfrage ist hier noch nicht endgültig geklärt, meist genügen 1—2 mg am Tag, aber vielfach sind anscheinend doch größere Dosen, besonders bei schwerer Osteomalacie, angezeigt. Die durchschnittliche Dosierung zu prophylaktischen Zwecken ist 3 bis 5 Tropfen Vigantol forte am besten in Milch dargereicht; die therapeutische Dosis liegt doppelt, selten vierfach so hoch. Sehr zweckmäßig ist die Vitaminstoßtherapie mit 1 ml Injektion von 500000—600000 iE entsprechend etwa 1<sup>1</sup>/<sub>2</sub> cm<sup>3</sup> Vigantol forte.

Eine Überdosierung, die im ersten Enthusiasmus wie so oft auch hier manchmal vorgenommen wurde, ist keineswegs gleichgültig. Wie fast jedes Therapeuticum besitzt auch das Vitamin D im Übermaß angewendet, seine Gefahren. Sie traten zunächst im Tierversuch zutage. PFANVENSTIEL berichtete anscheinend zuerst über schwere Vergiftungserscheinungen: Gewichtsabnahme, Kachexie usw. bei halbwegsigen Kaninchen. Wie bei anderen Cholesterinen kommt es dabei leicht zu Gefäßsklerosen (HREJTMAYER). Das gilt auch für andere Tierarten (Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Katzen, Hunde usw.). REINWEIN zeigte an unserer Klinik, daß zwar der Gaswechsel des überlebenden Gewebes durch Vigantol nicht gesteigert wird, wohl aber nach längerer Darreichung nicht einmal sehr hoher Dosen der Grundsatz von HUNDE

Sehr ausgesprochen sind die Reizerscheinungen von seiten der Nieren beim Kinde sind zuerst von DROWITZ u. Mitarb. Vitaminolschädigungen beschrieben worden. Appetitlosigkeit, Erbrechen, Anämie, Gewichtsverfall und vor allem Nierenschädigungen sowohl glomerularer wie tubularer Art. Sie betrachteten dabei die unspezifischen nephritischen Symptome als das Primäre, die anderen Störungen als deren Folgeerscheinungen. HESS u. LEWIS sahen Hand in Hand mit diesen Schädigungen eine Hypercalcämie einhergehen und fassen das ganze klinische Bild als eine Hypervitaminose auf, wobei der Nierenbeteiligung weil inkonstant nur eine untergeordnete Bedeutung zukame. Hypercalcämien wurden von den amerikanischen Autoren manchmal schon bei minimalen Dosen beobachtet. GYORGY konnte aber an der Hand eines sehr großen Materials bei den üblichen therapeutischen Dosen (1—3 mg bestrahltes Ergosterin als Vitaminol) niemals Hypercalcämien oder Schädigungen feststellen, diese traten erst bei 5 bis 10 mg = 20000 IE/kg gehäuft auf. So besteht trotz der entgegengesetzten amerikanischen Angaben die vielleicht auf unrichtiger Dosierung beruhen, kein Grund, die genannten Dosen zu erniedrigen. Vorsichtshalber sollten aber doch bei länger dauernden Vitaminolturen die Kinder ärztlich überwacht werden, vor allem scheinen periodische Nierenuntersuchungen ratsam.

Unter anderen Medikamenten steht schon lange der Phosphor als Knochen substanzbildendes Material an erster Stelle. Das berühmte alte Rezept: Phosphor 0,01 Ol. jecor. asellad 100,0 nach Umschütteln 2—3 mal täglich ein Teelöffel wird auch heute noch oft besonders von alten Ärzten verschrieben, wenn auch gewiß der Phosphor in einer richtig zusammengesetzten Nahrung bei genügender Vitamin gegenwart in ausreichender Menge vorhanden ist und einzelne Stimmen wieder laut werden (z. B. F. VOGEL) die die genannte Dosis für zu hoch halten. Calciumsalze sind in der gewöhnlichen Ernährung so reichlich enthalten, daß hier Extrazuführen sich meist erübrigen.

Eine allgemeine vitaminreiche gemüchliche Kost, Massage, Salzbad, usw. unterstützen die spezifische Therapie. Unter der geschilderten Behandlung, wenn sie richtig und genügend lange durchgeführt wird, heilt die Rachitis anscheinend regelmäßig aus, was sich im Gesamtbilde der Kranken inspektorisch, palpatorisch und vor allem röntgenologisch sehr gut verfolgen läßt. Allerdings bleiben in manchen Fällen in denen die Therapie erst spät einsetzt, Pestzustände in Gestalt von Wirbelsäulenverkrümmungen, Knochenverbiegungen, Thorax- und Schädeldeformitäten zurück. Diese müssen dem Orthopäden zugeführt werden.

## 8 Die K. A. und Hypovitaminose

Die K. A. Vitaminose beim Erwachsenen ist ein Sonderfall einer nur bedingt spezifischen Mangelkrankung, nur beim Neugeborenen ist es eine echte Form. Mensch und Huhnchen können dieses Vitamin nicht selbst herstellen, dagegen liefern es ihnen die Darmbakterien normalerweise synthetisch in genügender Menge. Auch insofern nimmt die K. A. Vitaminose eine Sonderstellung ein, als sie keine Allmainerkrankung darstellt, sondern nur eine Störung in einem bestimmten Stadium der Gärungsfermentbildung, wenn es auch sehr wahrscheinlich ist, daß das Vitamin K im Allgemeinstoffwechsel gewisse Funktionen hat [Naheres bei J. KERN u. (Z)].

Schon seit ansehnlich sehr langer Zeit war es immer wieder den Ärzten aufgefallen, daß Kranke mit schweren Leberschädigungen und Gallenabschluß zu Blutungen neigen und die Chirurgen scheuten sich schon seit WIELELITS (1693) (lat. bei RUGEL u. KOLLER) wegen dieser gefährlichen Komplikationen solche Kranke zu operieren.

Man nahm zunächst an, daß bei solchen Patienten der Blutgerinnungsvorgang dessen Komponenten z. T. in der Leber gebildet werden gestört sei. Später wurde auch an Kombinationen mit Skorbut oder deren hamorrhagischen Diathesen gedacht.

Den entscheidenden Schritt zur Aufklärung brachten dann 1929 die Beobachtungen von DAM (Kopenhagen) und die eine Blutungskrankheit bei Hühnern, die sehr fettarm ernährt wurden, entstehen sahen. 1934 führte DAM dann die Blutungstendenz solcher Tiere auf den Mangel an einem fettlöslichen Vitamin, das er seiner spezifischen Wirkung nach als Vitamin K (= Koagulationsvitamin) bezeichnete. McFARLAND und SCHONHEIDER stellten bei den blutenden Vögeln zuerst eine verlängerte Blutgerinnungszeit und dann eine Hypoprothrombinämie fest, womit das Wesen dieser hamorrhagischen Diathese richtig erkannt war. Mit der Reindarstellung und Konstitutionsaufklärung des spezifischen Faktors aus Luzernen (Alfa alfa) Heu durch DAM, KARRER, DOISEL und [Lat bei BICKEL] u. PRESCOT (Z) 1939) war dann auch die chemische Natur des Koagulationsvitamins erkannt und der Weg für eine spezifische Therapie gewiesen.

Weitere Untersuchungen ergaben, daß das entscheidende und qualitativ abschätzbare Kriterium für das Vorliegen einer K-A- oder Hypovitaminose die Prothrombinverminderung im Blut ist.

Nach dem Verfahren von QUICK und KOLLER läßt diese sich relativ einfach und exakt in folgender Weise bestimmen:

1 cm<sup>3</sup> Natrium-Oxalatlösung (1,34%) und 9 cm<sup>3</sup> Venenblut werden geschüttelt und zentrifugiert. 0,1 cm<sup>3</sup> Plasma, 0,1 cm<sup>3</sup> Thrombokinase, die aus azetonextrahierten Kanincheneihentrockenpulver von dem 0,3 g in 5 cm<sup>3</sup> 0,9% iger Kochsalzlösung aufgeschwemmt werden, werden zugegeben. Nach Zufugung von 0,1 cm<sup>3</sup> 0,545% iger CaCl<sub>2</sub>-Lösung wird das Ganze auf dem Wasserbad bei 37° in einem Glasröhrchen (13 × 10 mm) gemischt und auf seine Gerinnungsfähigkeit geprüft, indem mit der Stoppuhr der Moment bestimmt wird, an dem eben mit einem Platindraht Klumpenbildung einzutreten beginnt. Die so ermittelte Prothrombinzeit beträgt normalerweise 14 min. Andere Methoden ergeben etwas höhere Werte. Der kritische Wert, bei dem es zu Blutungen kommt, liegt bei etwa 20–25% des normalen Prothrombins. Gehalten bei Zahlen zwischen 25–35% besteht eine latente K-Avitaminose, die jederzeit manifestiert werden kann.

Der Blutgerinnungsvorgang (Naheres darüber S. 125 bei WOHLISCHS Schema im Vitamin K-Kapitel), der in seiner Endphase in der Bildung von Fibrin durch Zusammentritt von Fibrinogen und Thrombin besteht, ist also im Gegensatz zu allen anderen hamorrhagischen Diathesen auf der Prothrombinstufe gestört. Die Blutungszeit ist im allgemeinen normal, ebenso wie das RUMPEL-LELDSche Phänomen.

Die K-Avitaminose tritt beim Menschen in 3 Hauptformen bzw. aus 3 Ursachen auf: 1. als relative Mangelform, 2. als Resorptionsavitaminose, 3. als M. hamorrhagicus neonatorum FANCONI.

Im ersten Falle können die verschiedensten Faktoren die Ursache sein. Zunächst kann der Bedarf so gegenüber der Norm gesteigert sein, daß die in der Nahrung gelieferte und zusätzlich von den Darmbakterien gebildete Menge nicht ausreicht, um den Bedarf zu decken. Es ist das manchmal bei sehr großen Blutverlusten und langer dauernden Operationen der Fall. Es kommt dann meist zu einer Prothrombinverarmung durch zu starke Verluste vor allen Dingen nach außen.

Im zweiten Falle spielen solche vielleicht auch eine gewisse Rolle. Wichtiger ist aber wohl eine Leberschädigung, die teils durch die Narkose, teils durch vorübergehend noch unbekannte mit dem operativen Eingriff irgendwie in Zusammenhang stehende Einflüsse, die auch die oft sehr hochgradigen Eiweißenschmelzungen herbeiführen, bedingt sind.

Wichtiger weil weitverbreitet und gefährlicher ist die *Resorptionsavitaminose*. In diesen Fällen ist weder der Bedarf erhöht noch die im Darm vorhandene Vitaminmenge ungenugend aber sie findet nicht den Weg zur Verarbeitungsstelle nämlich der Leber. Das fettlösliche Vitamin K bedarf zu seiner Resorption des Fettes und der Galle und einer normalen Schleimhaut. Fällt eine dieser 3 Voraussetzungen so muß ein K Defizit eintreten.

Alle schweren ausgedehnten entzündlichen ulcerativen und degenerativen Prozesse des Darmes die mit starken Durchfällen einhergehen wie Gastroenterocolitis Sprue HERTSCHER Infantismus Tuberkulose Amyloid usw. beeinträchtigen die Resorption. Erst recht ist das der Fall bei Pylorusstenose Ileus gastrokolicen Colon- und Jejunalfisteln wenn der Darm ganz oder zum größten Teil ausgeschaltet ist. Auch lange und große Gaben von Antibiotika per os welche die Darmflora weitgehend vernichten kann zu Mangelerscheinungen führen. Das gleiche gilt auch für große Dosen von Salicyl besonders p. Amidosalicylsäure (KOLLER). Meist ist es aber nur ein sehr kleiner Teil solcher Fälle in denen es zu einer manifesten K-Avitaminose kommt. Häufiger finden sich nur geringe oder mittlere Herabsetzungen des Prothrombiningehaltes im Blute. In allen solchen Fällen sollten schon prophylaktisch 10—20 mg K in Form von Synkavit oder anderen Präparaten gegeben werden.

Praktisch wichtiger und häufiger sind die K-Verluste durch Galleabschluß sei es durch Fisteln oder durch mechanische Behinderung gleichviel welcher Genese (Stein Carcinom Außendruck usw.). In solchen Fällen finden Fettverluste im Stuhl bis zu 30% und mehr statt. Für das Vitamin K mag das Gleiche gelten. Auch beim Parenchymitis kann es zu Blutungen kommen. Ihre Genese ist aber in Fällen sehr schwerer Leberschädigungen eine andere. Vitamin K ist zwar genügend vorhanden aber die schwer erkrankte Leber ist nicht mehr in der Lage die Fibrinsynthese durchzuführen. In solchen Fällen kann natürlich auch Vitamin K nicht helfen. Diese Tatsache hat zur Ausarbeitung einer Leberfunktionsprüfung geführt [siehe BLUMEN (7)]. Bei dieser wird bei Vorliegen einer Hypoprothrombinämie 3 Tage lang 10—20 mg Vitamin K (als Synkavit oder Karan) injiziert und dann erneut die Prothrombinämie untersucht. Ist der Wert dann normal so ist die Leber intakt, nur geringfügige Besserungen sprechen für leichte Leberschädigungen, unbeflößte Hypoprothrombinämie für sehr schwere Insuffizienz wie bei dekompensierter Lebercirrhose.

Die 3. Form der K-Avitaminose betrifft die *Neugeborenen*. Diese bringen schon eine Hypoprothrombinämie mit auf die Welt weil sie von der Mutter kein Vitamin mitbekommen und weder Bakterien als Versorger noch Gallensäure besitzen. Auch sonst ist die Leber in den ersten Lebenstagen noch nicht voll funktionsfähig was sich auch in dem Icterus neonatorum zu erkennen gibt. Diese für den Neugeborenen physiologischen Verhältnisse ändern sich schon in den ersten Lebenstagen teils von allein teils durch die Muttermilch. Nur in 0,5% (KATO) bestehen sie, gefördert durch frühzeitige Geburt, abnormen Geburtsverlauf, Schwangerschaftstoxikose, Capillarschädigungen z. T. wohl auch konstitutionell erbliche Momente weiter und es kommt zu einem manifesten hamorrhagischen Syndrom wie FANCONI zuerst eingehend beschrieben hat. Die Blutungen können alle Organe inklusive Gehirn und Retina betreffen. Nur die Muskulatur scheint im allgemeinen ausgenommen. Die ersten Zeichen sind gewöhnlich Nabelblutungen, Stühle und Blutungen in oder unter der Hautoberfläche. Manchmal kommen die Sugenärschleim mit Blutungen auf die Welt. Die Symptome im einzelnen richten sich nach dem Sitz der Blutung. Besonders gefährlich sind die intrakraniellen Hamorrhagien die 20—30% der Todesfälle bei Neugeborenen ausmachen. Auch sonst ist die Mortalität an dieser Krankheit sehr groß nach SALMONSEN etwa 20.



FUNK Die Vitamine 3 Aufl München Bergmann 1927

LANG K u O R RANKE Stoffwechsel und Ernährung Die Bedeutung der Vitamine für die Ernährung 5 200ff Berlin Heidelberg Göttingen Springer 1940 — LANG K u R SCHON Die Ernährung Physiologie Pathologie Therapie der Vitaminmangelkrankheiten mit Beiträgen von R JILROZEN A LANOTTI W H FAHRBRICK A NITSCHKE und G KOLLER Berlin Göttingen Heidelberg Springer 1942

OCHOA S The biological Action of the Vitamins Chicago University Press 1949

ROSENBERG H R Chemistry and Physiology of the Vitamins New York Interscience Publishers 1941

SCHIFFERT A Die Vitamine Handbuch der Lebensmittelchemie 9 Ergänzungsband — SPIES T D u H R BUTT Vitamines and Avitaminoses in Diseases of Metabolism von G G DUNCAN S 372 Philadelphia und London Saunders 1947 — STEFF W u F GROSS Avitaminosen und verwandte Krankheitszustände Berlin Springer 1927 — STEFF W J KUNAT u H SCHROEDER Die Vitamine und ihre klinische Anwendung 2 Aufl Stuttgart Enke 1941 sowie 7 Aufl 1 Bd ebenda 1942

THIERS H Les vitamines Paris Masson 1946

ZELTWEGER W u W H ADOLF Vitamine und Vitaminkrankheiten Hdl d inn Med 4 Aufl Hl VI/2, 1941

## II Sonderarbeiten über die ein- und einen Mangelkrankheiten Iie A A und Hypovitaminose

### Xerophthalmie und Keratomalacie

BLOCH C Jb Kinderheilk 49 (1919) — J of Hyg 19 (1921)

DRUMMOND J C and A W WILBRHAM The Englishman's Food London 1939

GUILLFIEAU J Traité des maladies de l'oeil Paris 1880

HECHT S and MANDELBAUM Science (Lancaster N Y) 89 219 (1939) — HECHT E M and H A KREBS Med Res Council Spec Report Ser 264 London 1949

JEANS P C and Z ZENTMIRE J Amer Med Assoc 102 692 (1934) — JENKINS R J Amer Med Assoc 109 746 (1937) — JENKINS I Klinische Symptomatologie und Therapie der A Avitaminose in K LANG und R SCHON Die Ernährung S 418 (2)

MASON K F and F T LEE J Nutr 1 735 (1934) — MORTON R A and T W GOODWIN Nature (Lond) 143 404 (1944)

NICHOLLS L Indian Med Gaz 64 691 (1933) 69 241 (1934)

PARINAUD M C r Acad Sci (Paris) 93 286 (1891) — PENAY J G and M VILLAVENDE Rev Cuban Cardiol 332 (1940) — ref J Amer Med Assoc 119 1418 (1940) — PILLAT Mercks Jahrbuch 1936 — Wien klin Wochr 1940 779 — Münch med Wochr 1940 240

RODAUL and T MOORE Biochemie J 3, 166 (1943)

WAGNER K H Vitamin A Mangel D / Verdau usw Erkrh 273 (1940) — WALD G and others Am J Physiol 143 732 (1939) — WALD G J Gen Physiol 2, 331 (1941) dort auch seine früheren Arbeiten

### Die Beri Beri

WALSNER W C u K F WENKELACH Wien Arch inn Med 16 193 (1919) — De umont neel et indones morbis trop 14 (1911) — ref Congre Zbl 139 211 (1919)

BAELZ E Über die in Japan vorkommenden Infektionskrankheiten Mitt dtsch Ges Natur u Völkerkunde Ostasiens H 27 S 290 (1884) — BAELEZ L u K MITRA Hdb d Tropenkrankh 2 Aufl HJ 3 S 408

FLAHERTY M Virchows Arch 145 623 (1897)

MURA Beri Beri Erg inn Med 4 260 (1909)

SCHAUHMANN Beitr z Arch f Schiff- und Tropenhyg 10 5 (1911) — SCHURKE Die Beri Beri Jena Fischer 1894 — SHIMAZONO J Beri Beri in W STEFF und P GROSS Avitaminosen (2) S 411ff

WILLIAMS F J and others Nutrit 20 71 (1943) — Bull Nat Res Council Nr 116 (1949)

### Lactoflavinose (A Riboflavinose)

BAHR P H A Report on Researches in Sri Lanka in Ceylon Cambridge Univ Press London 1912—14

COLDBERGER J and W T TANNER Publ Health Rep Ind 54 — COLDBERGER G A South Med J 36 109 (1943)

FUNDI B u F GELL Actamed scand (Stockh) 110 172 (1941)

MEULENGRAEF E u J BICKER Alm W chr 1941 831 913 — MOORE T F J Trop Med 1 109 (1939)

SCOTT H H Ann Trop Med 1<sup>o</sup> 109 (1918) — SPENCELL W H and P E PUTLER Publ Health Rep 1918 2 8 1939 21 1 — STANLEY H S Trans Roy Soc Trop Med (Lond) 5 112 (1911) 7 3 (1913) — LANCET (Lond) 1910 352 — SJÖGREN R Acta ophthalm (Kopenh) Suppl 1 (1933) 13 1 40 (1935) 18 369 (1940) — SYDENSTRICKER V I and others J Amer Med Assoc 113 1697 213 (1939) 114 243 (1940) — South Med J 34 165 (1941)

VANNOTTI A Schweiz med Wschr 1919 518 — Helvet med Acta 1<sup>o</sup> 639 (1941) — Porphyrinurie u Porphyrinrankheiten Hdb d inn Med 3 Aufl Bd VI/1 S 6 7 1944 — Die B Vitamine in Die Ernährung von K LANG u R SCHÖN (Z) 8 491 195<sup>o</sup>

### Die Pellagra

ALESSANDRI H u Mitarb Rev Med de Chile 1<sup>o</sup> 493 (1914)  
BARCOCK J W Psychol of Pellagr Jul S C 18 Nov (1910)  
CASAL C De affectione quae vulgo in hac regione Mal de la Rose etc in Historia naturalis med del principado de Asturias Madrid 1 6  
FLEVENY u Mitarb J Amer Chem Soc 59 1767 (1937) — J of Biol Chem 103 137 710 (1939)  
FRONTALI Arch ital Med sper 2 745 (1939) — Minerva 133 (1938)  
GOLDBERGER J U A WHEELER, and E SYDENSTRICKER Publ Health Rep 1940 35 — GREGOR A Jb Lathustr 18 (1907)  
KALPINE W de South Med J 8 99 (1914)  
LAVENDER C H Pellagra in Avitaminosen herausgegeben von W STEFF u I GILROY 1 68, Berlin Springer 19 7  
SPIES D T u Mitarb J Amer Med Assoc 110 66 111 544 (1939) 114 1491 (1939) 11 99 (1940) — STRAMBI G Dissertazioni sulla pellagra Vol I e II Milano 1 94  
VANOTTI A Hdb d inn Med 3 Aufl Bd VI/1 S 6 7 (1944)  
WAGNER Hippokrates 861 (1940) — Nervenarzt 11 165 (1940)

### Andere A und Hypovitaminosen des B Komplexes

HEIMMEYER L u K BEGMANN De Blutkrankheiten in Handb d inn Med 4 Aufl Bd (1931)  
SPIES T D R M SUAREZ and W G LOPEZ J Amer Med Assoc 139 5 1 (1949) — SYDE STRICKER V P, and others Science (Lancaster Pa.) 9, 1 6 (1941) — J Nutrit 81 481 (1947)  
WILLIAMS P J Vitamins and Hormones 1 239 New York 1943

### Skorbut und MULLER BARLOWsche Krankheit

ALWALL N Acta med scand (Stockh) 190 (1941) — ASCHOFF L u KOCH Skorbut Jena Fischer 1919  
BARLOW TH Med-chir transect London 6<sup>o</sup> (1893) — BIERICH R Dtsch Arch Klin Med 130 151 (1919) — BÖCKER u K SCHMIDT Munch med Wschr 1911 34 — Klin Wschr 1931 84  
CARTIER zit bei F BICKNELL, u F PRESCOT (7) — CRANDON J H and C H LEW New Engl Med J 188 849 (1910) 189 3 3 (1910)  
DAUER H Klin Wschr 1919 679 — DANZBERG G Acta med scand (Stockh) 1616 (1914) 640 (1914) — DIRS H Acta med scand (Stockh) Suppl 1940 — DROESE W u H BRANSEL Vit mintabellen De Ernährung 11 8 (1941)  
FLENDICH W H Skorbut und Hypovitaminosen Veroff Heeresmanität wesen 11 11 (1944) — Klinik und Therapie der Vitamin C-Mangelkrankheiten in Die Ernährung von K LANG u R SCHÖN (7) 9 55 (19 7) — FRANKEL E Fortschr auf d m Gebiet d r Pöntgenstr Ergb 14 (1908) — FRETCH W Skorbut Hdb d Kinderh ter von FRANKEL u SCHLOSSMAN 3 Aufl Leipzig 19 3  
GILBERTSON A J and S THOMPSON J of Hyg 1<sup>o</sup> 1 (1914) — GLIMON Die Rachitis (1631) zit bei H F HESS — GUTHRIE Klin Wschr 1932 1409 — Acta paediatr (Stockh) 1<sup>o</sup> 1 (1937) — GRAB W u K LANG Klin Wschr 1916 40 — GRAB W Klin Wschr 1119 430 — GYÖNGY J Der Skorbutumlaugl und klin ukt in W STEFF u J GYÖNGY Avitaminosen Berlin Springer 19 7  
HART LEVING Der Skorbut der kleinen Kinder Stuttgart 1913 — HESS A F Scurvy past and present Phila lephia 1 170  
JENATZ H J Med Welt 1914 417  
KREHL L Festschun- Erkennung und Behandlung innerer Krankheiten 11 Aufl S 15 Leipzig 1930  
LUD A A Treatise on the Scurvy London 1 5

Die Ernährung durch eine *Magen* oder *Dunndarmfistel* kommt nur dann in Betracht wenn wegen Unzulänglichkeit der normalen Zufuhrwege entsprechende operative Eingriffe nötig geworden sind. Sofern die Wego nicht wie bei Narbenstrukturen oder malignen Tumoren völlig verbaut sind oder bei Berührung mit Nahrung heftig schmerzen soll man versuchen einen Teil der Ernährung noch über den normalen Weg zu leisten. In den ersten Tagen nach Anlegen der Fisteln kommen natürlich nur häufige kleine, einflussige Zufuhren in Betracht später kann dann zu dünnbreuiger Kost übergegangen werden bei deren Weiterbeförderung oft eine Spritze gute Dienste tut. Manche Kranke verzichten ungern auf die Freude am Essen. Sie bekommen dann einen Teil der ihnen zugedachten Nahrung z. T. in fester Form zum Kauen und spucken sie dann stark zerkleinert in den auf den Fistel schlauch aufgesetzten Trichter in den dann die flüssige Nahrung durch Spulen hinzugegossen wird.

Auch durch die *Duodenalsonde* (Technik bei V. EINHORN, LAZARUS und DAVID) läßt sich Nahrung von ähnlicher Zusammensetzung wie bei der Schlundsonde in den Darm einbringen. Das Indikationsgebiet ist begrenzt auf die Fälle in denen der Magen geschont werden soll wie bei Ulcus von Magen und Duodenum aber auch von diesen scheidet ein Teil aus wenn die Einführung der Duodenalsonde Beschwerden macht oder zu lange dauert. Da häufiges Einführen der *Duodenalsonde* das etwas kompliziert ist Zeit erfordert und die Patienten stark belastet empfiehlt sich die Verwendung als Dauersonde. MORAWITZ und HEYNING [zit. bei N. HEYNING (2)] die in Deutschland als erste diese Therapie in größerem Umfange anwandten benutzen als Sonde einen weichen elastischen Gummischlauch von der Dicke eines Fahrradventilschlauches mit einer kleinen Olive am Ende. Da die Schlauchlage im Munde auf die Dauer von den meisten Kranken als sehr lastig empfunden wird geschieht die Einführung am zweckmäßigsten nasal. Da die Olive dafür zu dick ist muß der Schlauch zunächst ohne Olive durch die Nase eingeführt werden bis seine Spitze die hintere Rachenwand erreicht dann wird sie mit einer Pinzette vorgezogen und die Olive anmontiert. Der Schlauch muß dann soweit wieder zurückgezogen werden daß die Olive die hintere Rachenwand berührt. Dann erst wird die Sonde vorsichtig durch den Oesophagus abwärts geschoben. Soll sie was auch möglich ist als Magenverweilsonde benutzt werden so bleibt sie im Magen liegen. Daß sie richtig dort angekommen ist läßt sich leicht durch eine Spritze die sauren Magensaft aspiriert feststellen. Schwieriger ist die richtige Platzierung im Duodenum. Hierzu muß der Kranke sich auf die rechte Seite legen. Ein leichter Stoß zeigt dann meist die Passage durch den Pylorus an. Durch Ansaugen von Duodenalinhalt mit einer Spritze der sich durch leicht gelben Farbton und alkalische Reaktion der Flüssigkeit zu erkennen gibt überzeugt man sich von der richtigen Lage der Sonde die auch röntgenologisch kontrolliert werden kann. Um ein Zurückrutschen zu verhindern muß das aus der Nase her ausragende Schlauchende mit einem Heftpflasterstreif an der Backe außen befestigt und bei Nichtgebrauch mit einem Glas- oder Holzstopf verachlossen werden.

Es gelingt meist die Kranken zu bewegen 8—10 Tage die Sonde liegen zu lassen. Bei längeren Zeiten bin ich stets auf großen Widerstand der Kranken gestoßen so daß dieser Behandlung zeitlich Grenzen gesetzt sind. Ihr Wert ist dadurch erheblich beeinträchtigt und ich habe mich nie davon überzeugen können daß Ulcera dadurch auch praktisch sicher rascher heilen wenn es auch durch die Stilllegung des Magens theoretisch zu erwarten wäre. Auch läßt sich ein direkter mechanischer Reiz auf die meist an der kleinen Curvatur der Hauptpassagestelle der Sonde gelegenen Ulcera nicht immer vermeiden so daß ich nicht glaube daß dieser Ulcusterapie ein großer allgemeiner Wert zukommt. Sie wird immer nur auf wenige Fälle vor allem hochgradig Unterernährter beschränkt bleiben.

Art und Menge der Nahrungszufuhr auf diesem Wege ist die gleiche wie bei der gewöhnlichen Sondernahrung. Durch häufige Lungeeinreibungen läßt sich der Calorien und N Gehalt fast beliebig steigern besonders ist das der Fall bei Verwendung tollwertiger Aminosäuregemische wie sie zuerst ELMAN (1929) in Amerika auf Grund tierexperimenteller Untersuchungen für jede Art extrabuccaler Ernährung einfuhrte und die dort weiteste Verbreitung gefunden hat. Da dieser Therapie auch in Deutschland eine wichtige Rolle zukommt sei kurz auf sie hier eingegangen (Naheres und Lit. bei PFAU u. RAUSCH DEUEL u. JOHNSON u. a.).

Hauptindikationsgebiete sind Hypoproteinämien, Ernährungschaden und Schädigungen aller Art, große Verbrennungen, Frakturen und postoperativer Eiweißzerfall, den zuerst BLIGER u. GRACHAN beschrieben. Letzterer ist oft außerordentlich stark. So finden sich in der amerikanischen Literatur Angaben, daß ein kranker nach Magenrektion in den ersten 10 Tagen nach der Operation eine Eiweißschmelzung entsprechend 11 kg Fleisch erlitt (BRUNSWIC). Von 41 chirurgischen Patienten hatten 30 in den ersten postoperativen Tagen Eiweißverlust von 2—100 g täglich, bei der Hälfte betrug die Gewebsverluste sogar 15—50 Pfund im ganzen.

Bei ausgedehnten Verbrennungen sind Verluste durch Exudation allein in Höhe von 3 g/Std. beschrieben (CASTE). Nach Frakturen der unteren Extremität beobachteten CUTLER, ERTON u. MINTON Ausscheidungen von 250 g in 5—6 Tagen. Natürlich werden solche gewaltigen Einbußen nach und nach durch eine später möglich normale Ernährung allmählich wieder ersetzt, aber die Aminosäuretherapie bietet die Möglichkeit Heilungen weit rascher zu erzielen und die Kranken viel früher herzuholen, als es bisher möglich war.

Von amerikanischen *Preparaten* seien das Aminon aus verdautem Casein mit 1,6 g entsprechend 30 g Fleisch und das Aminoid eine Mischung von 1 und 1/2 l Milch, Weizen und Hefehydrolysat mit Dextrose genannt. In Deutschland bringen die Normalkwerke das sehr brauchbare Aminotrit in den Handel.

Trotz calorisch und an sämtlichen Nahrungsstoffen ausreichender Ernährung können sich wie vor allem BLIGER (1937 S. 704) betont hat, starke Gewichtsverluste bis zu 41 g, manchmal nicht verhindern. BERNHARDT führt sie auf Wasserverluste zurück. In allen diesen Beobachtungen (Lit. bei LICHNER) wurde als Quellflüssigkeit Eiweiß benutzt. Amerikanische Angaben deuten darauf hin, daß die Verwendung von Aminosäuren, mit denen hier gutiger wirkt, wenn es auch schwer verständlich ist, daß sie hier dem unveränderten Nativprotein überlegen sein sollen.

Die *rectale Ernährung* ist die älteste Form künstlicher Nahrungszufuhr. Schon GALEN, CRISTIC u. a. kannten Clismata nutritiva (Dissertation von STROH bei F. WALD) und zu umfassende Darstellung mit reicher Literatur bei H. CLATYEL. Dies kommt vor allen Dingen dann in Betracht, wenn die Ernährung durch die oberen Abschnitte des Magen-Darmkanals in genügender Weise nicht möglich oder nicht wünschenswert ist oder wenn die Behandlung sich nicht empfiehlt. Sie ist nur dann möglich, wenn keinerlei Entzündungen der Darmschlingen in den untersten Darmabschnitten bestehen, da sonst die Einläufe zu kurz gehalten werden. Auch sonst gilt es manchmal nicht, die Verweildauer im Darmlumen genügend lang zu gestalten.

Die Resorption vom Mastdarm und den nachfolgenden Darmabschnitten aus ist erstaunlich gut. Das gilt nicht nur für Salz und Wasser sondern auch für Kohlenhydrate, Fett und Eiweiß bzw. ihre Spaltungsprodukte. Eine exakte Bestimmung im einzelnen ist oft recht schwierig, da die Differenz zwischen eingeführtem Nahrungsmaterial und nachher wieder ausgeschiedenem Resten nicht ohne weiteres als resorbierte Menge betrachtet werden kann. Ein Teil des Einlaufes

kann nach oben wandern ertl dort vom Kote aufgesogen werden Wie große Fehlerquellen dadurch entstehen laßt sich schwer feststellen (Lit bei REICH u a Zu immenfressung bei v NOORDEY u SALOMON) SHORT u BYWATERS behaupten daß praktisch weder Eiweiß noch Peptone ausgenutzt werden

Seit C VOIT u S BAUER sind zahllose rectale Resorptionsversuche bei Tieren und Menschen angestellt Zucker verschwindet besonders rasch Sicher wird er wie Respirationversuche zeigen zum größten Teil resorbiert und verbrannt da neben spielt aber auch bakterielle Zersetzung eine Rolle Merkwürdig ist der relativ geringe Einfluß rectal eingebrachten Zuckers beim Diabetiker (vgl vor allem LATHÉ) auf die Zuckerausscheidung Auch Polysaccharide selbst Stärke werden nach vorhergehender Hydrolyseierung durch ein diastatisches Ferment das im Pectum anwesend ist gut aufgesogen so daß LEUBE sogar Rohstärkeklistiere empfahl die sich allerdings wenig einbürgerten Besser sind Dextrinklistiere mit v NOORDEY

Fett wird in kleinen Mengen (16%) sehr gut (über 60%) in gesteigerter Dose zunehmend schlechter ausgenutzt (DEUCHER) Infolge eines tryptischen Fermentes das gleichfalls im Pectum vorhanden ist und entweder aus den oberen Darmabschnitten oder den Bakterien möglicherweise auch von der Darmschleimhaut selbst abgesondert wird kann auch Eiweiß rectal gespalten und resorbiert werden Die Angaben über die einzelnen Eiweißarten schwanken sehr und haben heute kaum noch Interesse Früher wurden Milch und Eiweißabbauprodukte wie Pibi Witte Pepton Haprin Erepton Nährstoff Heyden usw verwandt heute sind e vor allem Aminosäuregemische

Als Zusammensetzung für Nährklistiere empfahlen v NOORDEY u SALOMON folgendes

Tabelle 46 Zusammensetzung von Nährklistieren (nach v NOORDEY u SALOMON)

		Gehalt		Voraussetzung Resorption aus be den Klistiere	
<b>I Klistier</b>					
Ammoniatrat	50 g	N Substanz	50 g	Zusammen	
Alkohol	9 g	Alkohol	9 g		
Wasser	300 g	Calorien	23		
Kochsalz	10 g				
<b>II Klistier</b>					
Dextrin	100 g	Kohlenhydrat	100 g	N Substanz 40 g	
Alkohol	9 g	Alkohol	9 g	Kohlenhydrat 90 g	
Kochsalz	10 g	Calorien	473	Alkohol 19 g	
Wasser	300 g	Zusammen	746	Calorien 660	

Es fehlen in diesem Rezept vor allem Natrium und Calcium

Über 800 nutzbare Calorien wird man pro Tag schwer hinauskommen da weitere Belastung die Verweildauer zu leicht herabsetzt Sie decken nur etwa  $\frac{1}{3}$  des Calorienbedarfs Wie es schon LEUBE empfahl werden 2 Klistiere je 100 cm<sup>3</sup>/Tag gegeben als Vorbereitung 1—2 Std vor dem ersten eine vorsichtige Spülung mit Kamillentee ertl unter Opiumzusatz Zweckmäßig werden auch dem Klysma selbst 5—10 Tropfen Opium zugesetzt ertl auch 1 mg Atropin Die Kranken müssen mindestens 2 Std nach den Klistieren liegen am besten einen großen Teil der Zeit in linker Seitenlage Der Stuhl drang muß durch ruhiges tiefes Atmen möglichst lange unterdrückt werden

Eine besonders zweckmäßige Form der rectalen Ernährung stellen die Tropfklistiere dar J WERNITZ hat sie zuerst angegeben Als Apparat ist vor allem der

STRAUSSsche und der TITUS DOBBSsche Kugelsparrat zu empfehlen doch genügt auch wie V. NOORDEN u. SALOMON mit Recht betonen ein gewöhnlicher Irrigator mit Nelatonkatheter vor den in das verbindende Schlauchstück ein fein regulierbarer Hahn eingeschaltet wird. In 1 min dürfen höchstens 100 Tropfen einfließen was einen Stundenwert von etwa 300 cm<sup>3</sup> entspricht. Im ungünstigen Falle lassen sich so täglich 1 max 1½ l Nahrung zuführen.

Überblickt man die Leistungen der extrabuccalen Nahrungszufuhr soweit sie sich auf den Magen-Darmkanal beziehen im ganzen so läßt sich feststellen daß auf die Dauer nur durch die Schlundsonde und Magen-Darmsisteln eine ausreichende Ernährung möglich ist. Pectal läßt sich nur höchstens 1/2—2/3 des Bedarfs einverleiben und auch das meist nur auf kürzere Zeit. Die Erfahrung gemäß doch aber kurz oder lang Perizzustände entstehen welche die Verweildauer und damit die Absorption der Nahrung herabsetzen.

Ungenügend ist auch die Nahrungsmenge die auf subcutanem oder intravenosem Wege dem Menschen beigebracht werden kann (Zusammenf. mit reichlicher Lit. bei H. GLATZFL. (1933)). Theoretisch und im Tierexperiment ist es möglich wie HENRIQUESSON u. ANDERSEN zeigten durch intravenöse Tropfklistiere von Eripton Diätosesalzlösung Tiere am Leben zu erhalten und sogar ihren Eiweißbestand zu vermehren aber beim Menschen kommt das in prakt. nicht in Betracht wenn es auch nach FRIEDMANN gelingt bei erschöpfenden Durchfällen 1—1½ Tage solche Tropfklistiere mit einer besonderen Methodik durchzuführen und dadurch akute Erschöpfungszustände zu überstehen (H. WITTEKOWITZ). Traubenzucker oder Invertzucker (in Form der Kalorose) und vor allem Fruchtose eignen sich in 2 bis maximal 5%iger Lösung zur subcutanen bis zu 50% bei sehr langsamer Infusion auch zur intravenösen Injektion für die am besten die Cubitalvene benutzt wird.

Früher begnugte man sich mit 5% höchstens 10%igen Tropfeinläufen von chemisch reinem Traubenzucker oder Kalorose durch eine gut laufende etwas stärkere Nadel oder wenn nötig durch eingebundene Glaskanüle. Die Tropfenzahl ist ähnlich wie bei der rektalen Darreichung sehr niedrig zu wählen etwa 11 pro Std. Glucose und Aminosäurenlösung. So gelingt es täglich 2 bis 3 l zu infundieren. Fünfte Gramm Glucose treten dabei meist in den Harn über was aber unbedenklich ist. Heute werden meist Aminosäuren-Fruchtzuckerkochlösungen infundiert. So lassen sich täglich 1600 Cal mit 50 g (1—1,5 g/kg) Aminosäuregemisch zuführen. Der Zucker dient dabei als Brennmaterial die Aminosäuremischung zum Eiweißaufbau.

Dreierlei ist dabei dringend zu beachten: 1. muß das angewandte Aminosäurenpräparat absolut rein d. h. frei von allen Spuren des Ausgangsmaterials und sonstigen Beimengungen sein. Leider ist das nicht immer der Fall. 2. muß möglichst doppelt destilliertes Wasser zur Lösung benutzt werden. 3. muß die Applikation außerordentlich langsam erfolgen. Werden diese 3 Punkte nicht genügend beachtet so kann es zu heftigen Stütteleffekten Nausea, Erbrechen und anderen stürmischen Erscheinungen kommen.

Auch Fett kann in feinsten Emulsion in Mengen von 1 g pro kg Körpergewicht oft mit Erfolg zur intravenösen Injektion verwandt werden (Naheres u. Lit. bei H. GLATZFL.).

Die intravenöse Therapie läßt sich manchmal lange fortsetzen. So berichtete DAVIS u. TAYLOR Kranke die ohne besondere Zwischenfälle 301 Amputationen intravenös vertrugen.

Freilich darf nicht verschwiegen werden daß auch bei anheimelndem Einwand freier Technik Todesfälle vorgekommen sind (HOFMEYER u. Vitarb. CEREPEL, HINNA u. C.). In den genannten Fällen handelte es sich um auch autopsisch

kann nach oben wandern evtl dort vom Kote aufgesogen werden. Wie groß Fehlerquellen dadurch entstehen läßt sich schwer feststellen (Lit. bei PEACH u. Zusammenfassung bei v. NOORDEN u. SALOMON). SHORT u. BYWATERS behaupten, daß praktisch weder Eiweiß noch Peptone ausgenutzt werden.

Seit C. VOIT u. S. BAUER sind zahllose rectale Resorptionsversuche bei Tieren und Menschen angestellt. Zucker verschwindet besonders rasch. Sicher wird, wie die Resorptionsversuche zeigen, zum größten Teil resorbiert und verbrannt; daneben spielt aber auch bakterielle Zersetzung eine Rolle. Merkwürdig ist der relativ geringe Einfluß rectal eingeleiteten Zuckers beim Diabetiker (vgl. vor allem LUTJES) auf die Zuckerausscheidung. Auch Polysaccharide selbst stark werden nach vorhergehender Hydrolyse durch ein diastatisches Ferment durch das im Rectum angewandt ist, gut aufgesogen, so daß LEUBE sogar Rohstarkeklistiere empfahl, die sich allerdings wenig einbürgerten. Besser sind Dextrinklistiere nach v. NOORDEN.

Fett wird in kleinen Mengen (16%) sehr gut (über 60%) in gesteigerter Dosis zunehmend schlechter ausgenutzt (DEUCHER). Infolge eines tryptischen Fermentes, das gleichfalls im Rectum vorhanden ist und entweder aus den oberen Darmabschnitten oder den Bakterien, möglicherweise auch von der Darmschleimhaut selbst abgeordnet wird, kann auch Eiweiß rectal gespalten und resorbiert werden. Die Angaben über die einzelnen Eiweißarten schwanken sehr und haben heute kaum noch Interesse. Früher wurden Milch und Eiweißabbauprodukte wie Ribonitrite, Pepton, Haprin, Erepton, Nährstoff Heyden usw. verwandt; heute sind vor allem Aminosäuregemische.

Als Zusammensetzung für Nahrklistiere empfehlen v. NOORDEN u. SALOMON folgendes:

Tabella 2b. Zusammensetzung von Nahrklistieren (nach v. NOORDEN u. SALOMON)

		C halt	Vor- u. nachhilfliche Resorption aus beiden Klistieren
<b>I Klistier</b>			
Aminotrat	50 g	N Substanz	50 g
Alkohol	9 g	Alkohol	9 g
		Calorien	273
Wasser	300 g	Zusammen	
Kochsalz	10 g		
		N Substanz	40 g
		Kohlenhydrat	90 g
		Alkohol	18 g
		Calorien	660
<b>II Klistier</b>			
Dextrin	100 g	Kohlenhydrat	100 g
Alkohol	9 g	Alkohol	9 g
Kochsalz	10 g	Calorien	473
Wasser	300 g	Zusammen	746

Es fehlen in diesem Rezept vor allem Kalium und Calcium.

Über 800 nutzbare Calorien wird man pro Tag schwer hinauskommen, da weitere Belastung die Verweildauer zu leicht herabsetzt. Sie decken nur etwa  $\frac{1}{3}$  des Calorienbedarfs. Wie es schon LEUBE empfahl, werden 2 Klistiere je 300 cm<sup>3</sup>/Tag gegeben, als Vorbereitung 1—2 Std vor dem ersten eine vorsichtige Spülung mit Kamillentee evtl. unter Opiumzusatz. Zweckmäßig werden auch dem Klyema selbst 5—10 Tropfen Opium zugesetzt, evtl. auch 1 mg Atropin. Die Kranken müssen mindestens 2 Std nach den Klistieren liegen, um besten einen großen Teil der Zeit in linker Seitenlage. Der Stuhltrieb muß durch ruhiges tiefes Atmen möglichst lange unterdrückt werden.

Eine besonders zweckmäßige Form der rectalen Ernährung stellen die Trophiklistiere dar. J. WERVITZ hat sie zuerst angegeben. Als Apparat ist vor allem der

STRASSER und der TITUS DOBBSsche Hohlapparat zu empfehlen doch genügt auch wie v. NOORDEN u. SALOMON mit Recht betonen ein gewöhnlicher Irrigator mit Nelatonkatheter vor den in das verbindende Schlauchstück ein fein regulierbarer Hahn eingeschaltet wird. In 1 min dürfen höchstens 100 Tropfen einfließen was einen Stundenwert von etwa 300 cm<sup>3</sup> entspricht. Im ungünstigen Falle lassen sich so täglich 1 max 1½ l Nahrungszufuhr.

Überblickt man die Leistungen der extrabuccalen Nahrungszufuhr soweit sie sich auf den Magen-Darmkanal beziehen im ganzen so läßt sich feststellen daß auf die Dauer nur durch die Schlundsonde und Magen-Darmfisteln eine ausreichende Ernährung möglich ist. Peccal läßt sich nur höchstens  $\frac{1}{2}$ – $\frac{2}{3}$  des Bedarfs einverleiben und auch das meist nur auf kurze Zeit der Ernährung, meist doch über kurz oder lang Peizzustände entstehen welche die Verweildauer und damit die Perosorption der Nahrung herabsetzen.

Ungenügend ist auch die Nahrungsmenge die auf subcutanem oder intravenösem Wege dem Menschen beibracht werden kann (Zusammenf. mit reichlicher Lit. bei H. GLATZEL (1933)). Theoretisch und im Tierexperiment ist es möglich wie HENRIQUESSON u. ANDERSEN zeigten durch intratendöse Tropfklistiere von Erepton Extrösalslösung Tiere am Leben zu erhalten und sogar ihren Eiweißbestand zu vermehren aber beim Menschen kommt das in praxi nicht in Betracht wenn es auch nach FURDMANN gelingt bei erschöpfenden Durchfällen 1–1½ Tage solche Tropfklistiere mit einer besonderen Methodik durchzuführen und dadurch akute Erschöpfungszustände zu überstehen (H. WINTERWITZ). Traubenzucker oder Invertzucker (in Form der Kaloroso) und vor allem Invertin eignen sich in 2 bis maximal 3%iger Lösung zur subcutanen bis zu 20°, bei sehr langsamer Infusion auch zur intravenösen Injektion für die am besten die Cubitalvene benutzt wird.

Früher begnügte man sich mit 0,5 bis 1%igen Tropfemulsionen von chemisch reinem Traubenzucker oder Caloroso durch eine gut tragende etwas stärkere Nadel oder wenn nötig durch eingebundene (La)kanüle. Die Tropfenzahl ist ähnlich wie bei der rectalen Darreichung sehr niedrig zu wählen etwa 11 pro Std. Glucose und Aminosäurenlösung. So gelingt es täglich 2 bis 3 l zu infundieren. Einige Gramm Glucose treten dabei meist in den Harn über was aber unbedenklich ist. Heute werden meist Aminosäuren-Fruchtzuckerkochalösungen infundiert. So kann sich täglich 1600 Cal mit 80 g (1–1½ g/kg) Aminosäuregemisch zuführen. Der Zucker dient dabei als Brennmaterial die Aminosäuremischung zum Eiweißaufbau.

Dreierlei ist dabei dringend zu beachten: 1. muß das angewandte Aminosäurenpräparat absolut rein d. h. frei von allen Spuren des Ausgangsmaterials und sonstigen Beimengungen sein. Leider ist das nicht immer der Fall. 2. muß möglichst destilliertes Wasser zur Lösung benutzt werden. 3. muß die Applikation außerordentlich langsam erfolgen. Werden diese 3 Punkte nicht genügend berücksichtigt so kann es zu Euker-Schüttelfrösten, Nausea, Erbrechen und anderen stürmischen Erscheinungen kommen.

Auch Fett kann in Form einer Emulsion in Mengen von 1 g pro kg Körpergewicht oft mit Erfolg zur intravenösen Injektion verwandt werden (Näheres u. Lit. bei H. GLATZEL).

Diese intravenöse Therapie läßt sich manchmal lange fortsetzen. So berichtete DAVIS über 203 Kranke die ohne besondere Zwischenfälle 301 Augenblicke intravenös verfrachten.

Freilich darf nicht verschwiegen werden daß auch bei ancheinend einwandfreier Technik Todesfälle vorgekommen sind (HORRIS u. Mitarb., CHAMBERLAIN u. CHAMBERLAIN). In den genannten Fällen handelte es sich um auch optisch



kann nach oben wandern evtl. dort vom Hote aufgesogen werden. Wie große Fehlerquellen dadurch entstehen, laßt sich schwer feststellen (Lit. bei PEACH u. a. Zusammenfassung bei v. NOORDEN u. SALOMON). SHORT u. BYWATERS behaupten, daß praktisch weder Eiweiß noch Peptone ausgenutzt werden.

SCHULTZ u. S. BAUER sind zahllose rectale Resorptionsversuche bei Tieren und Menschen angestellt. Zucker verschwindet besonders rasch. Sicher wird er wie Resorptionsversuche zeigen, zum größten Teil resorbiert und verbrannt; daneben spielt aber auch bakterielle Zersetzung eine Rolle. Merkwürdig ist der relativ geringe Einfluß rectal emverleibten Zuckers beim Diabetiker (vgl. vor allem LUTHJE) auf die Zucker ausscheidung. Auch Polysaccharide selbst Stärke werden nach vorübergehender Hydrolyse durch ein diastatisches Ferment das im Rectum anwesend ist, gut aufgesogen, so daß LEUBE sogar Rohstarkeküstiern empfahl, die sich allerdings wenig einbürgerten. Besser sind Dextrinküstiern nach v. NOORDEN.

Eiweiß wird in kleinen Mengen (16%) sehr gut (über 60%) in gesteigerter Dosis zunehmend schlechter ausgenutzt (DEUCHER). Infolge eines tryptischen Fermentes, das gleichfalls im Rectum vorhanden ist und entweder aus den oberen Darmabschnitten oder den Bakterien, möglicherweise auch von der Darmmucosa selbst abgesondert wird, kann auch Eiweiß rectal gespalten und resorbiert werden. Die Angaben über die einzelnen Eiweißarten schwanken sehr und haben heute kaum noch Interesse. Früher wurden Milch und Eiweißabbauprodukte wie Pepsin, Witte, Pepton, Hapan, Ercpton, Nährstoff Heyden usw. verwendet; heute sind es vor allem Aminosäuregemische.

Als Zusammensetzung für Nährküstiern empfohlen v. NOORDEN u. SALOMON folgendes:

Tab. II. a. Zusammensetzung von Nährküstiern (nach v. NOORDEN u. SALOMON)

		Lehit	Vorausichtlich Resorption aus beiden Küstiern
<b>I Küstier</b>			
Aminotrat	50 g	N Substanz	50 g
Alkohol	9 g	Alkohol	9 g
			<b>Zusammen</b>
Wasser	300 g	Calorien	213
Kochsalz	10 g		
			N Substanz 40 g
			Kohlenhydrat 90 g
			Alkohol 18 g
<b>II Küstier</b>			
Dextrin	100 g	Kohlenhydrat	100 g
Alkohol	9 g	Alkohol	9 g
			<b>Calorien</b> 680
Kochsalz	10 g	Calorien	473
Wasser	300 g		
		<b>Zusammen</b>	746

Erfüllen in diesem Rezept vor allem Kalium und Calcium.

Über 800 nutzbare Calorien wird man pro Tag schwer herauskommen, da weitere Belastung die Verweildauer zu leicht herabsetzt. Sie decken nur etwa  $\frac{1}{2}$  des Calorienbedarfs. Wie es schon LEUBE empfahl, werden 2 Küstiern je 300 cm<sup>3</sup>/Tag gegeben, als Vorbereitung 1–2 Std. vor dem ersten eine vorsichtige Spülung mit Kamillentee evtl. unter Opiumzusatz. Zweckmäßig werden auch dem Klysmas selbst 5–10 Tropfen Opium zugesetzt, evtl. auch 1 mg Atropin. Die Kranken müssen mindestens 2 Std. nach den Küstiern liegen, am besten einen großen Teil der Zeit in linker Seitenlage. Der Stuhltrieb muß durch ruhiges tiefes Atmen möglichst lange unterdrückt werden.

Eine besonders zweckmäßige Form der rectalen Ernährung stellen die Tropfküstiern dar. J. WERNITZ hat sie zuerst angegeben. Als Apparat ist vor allem der

STRAUSSsche und der TITUS DOBBSSche Kugelapparat zu empfehlen doch genügt auch wie v. NOORDEN u. MAJONOV mit Recht betonen ein gewöhnlicher Irrigator mit Nelatonkatheter vor den in das verbindende Schlauchstück ein fein regulierbarer Hahn eingeschaltet wird. In 1 min dürfen höchstens 100 Tropfen einfließen was einen Stundenwert von etwa 300 cm<sup>3</sup> entspricht. Im ungünstigen Falle lassen sich so täglich 1 max 1½ l Nahrungszufuhr zuführen.

Überblickt man die Leistungen der extrabuccalen Nahrungszufuhr soweit sie sich auf den Magen-Darmkanal beziehen im ganzen so läßt sich feststellen daß auf die Dauer nur durch die Schlundsonde und Magen-Darmstiel eine ausreichende Ernährung möglich ist. Pectal läßt sich nur höchstens  $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$  des Bedarfs einverleiben und auch das meist nur auf kürzere Zeit da Erfahrung gemäß doch über kurz oder lang Leizzustände entstehen welche die Verweildauer und damit die Resorption der Nahrung herabsetzen.

Unzünftig ist auch die Nahrungsmenge die auf subcutanem oder intravenösem Wege dem Menschen beigebracht werden kann. [zusammenf. mit reichlicher Lit. bei H. GLATZEL (1933)] Theoretisch und im Tierexperiment ist es möglich wie HENRIQUESSON u. ANDERSEN zeigten durch intravenöse Tropfklistiere von Erepton Dextroseisotzilung Tiere am Leben zu erhalten und sogar ihren Eiweißbestand zu vermindern aber beim Menschen kommt das in praxi nicht in Betracht wenn es auch nach EDELDMANN gelingt bei erschöpfenden Durchfällen 1—1½ Tage solche Tropfklistiere mit einer besonderen Methodik durchzuführen und dadurch akute Erschöpfungszustände zu überstehen (H. WYTERKATZ). Traubenzucker oder Invertzucker (in Form der Kaloroso) und vor allem Fruchtse eignen sich in 2 bis maximal 5% iger Lösung zur subcutanen bis zu 50% bei sehr langsamer Infusion auch zur intravenösen Injektion für die am besten die Cubitalvene benutzt wird.

Früher begnügte man sich mit 1—2% igen Tropfenläufen von chemisch reinem Traubenzucker oder Caloroso durch eine gut liegende etwas stärkere Nadel oder wenn nötig durch eingebundene Glasnadel. Die Tropfenzahl ist ähnlich wie bei der rectalen Darreichung sehr niedrig zu wählen etwa 11 pro Std. Glucose und Aminosäurenlösung so gelangt es täglich 2 bis 3 l zu infundieren. Funge (ramm) Glucose treten dabei meist in den Harn über was aber unbedenklich ist. Heute werden meist Aminosäuren Fruchtzuckerhochsalzlosungen infundiert. So lassen sich täglich 1600 Cal mit 80 g (1—1½ g/kg) Aminosäuregemisch zuführen. Der Zucker dient dabei als Brennmaterial die Aminosäuremischung zum Eiweißaufbau.

Drei Punkte dabei sind zu beachten 1. muß das angewandte Aminosäurenpräparat absolut rein d. h. frei von allen Spuren des Ausgangsmaterials und von toxischen Beimengungen sein. Leider ist dies nicht immer der Fall 2. muß möglichst steril destilliertes Wasser zur Lösung benutzt werden 3. muß die Applikation außerordentlich langsam erfolgen. Wird nicht die 3 Punkte nicht genau und beherachtet so kann es zu heftigen Schüttelfrösten, Nausea, Fieber und anderen stürmischen Erscheinungen kommen.

Auch Fett kann in Form der Emulsion in Mengen von 1 g pro kg Körpergewicht oft mit Erfolg zur intravenösen Injektion verwandt werden (Näheres u. Lit. bei H. GLATZEL).

Diese intravenöse Therapie läßt sich manchmal länger fortsetzen. Soli richtete DAVIS über 200 Kranke die ohne besondere Zwischenfälle 301 Amputationen intravenös verlor.

Freilich darf nicht verschwiegen werden daß auch bei anscheinend einwandfreier Technik Todesfälle vorgekommen sind (HORRIS u. VITALE, CUIPER, HINNA u. CO.). In den genannten Fällen handelte es sich um auch autopsisch

kann nach oben wandern evtl. dort vom Kote aufgesogen werden. Wie große Fehlerquellen dadurch entstehen, läßt sich schwer feststellen (Lit. bei PEACH u. a. Zusammenfassung bei v. NOORDEN u. SALOMON). SHORT u. BYWATERS behaupten, daß praktisch weder Eiweiß noch Peptone ausgenutzt werden.

Seit C. VORR u. S. BAUER sind zahllose rectale Resorptionsversuche bei Tieren und Menschen angestellt. Zucker verschwindet besonders rasch. Sicher wird er wie Resorptionsversuche zeigen, zum größten Teil resorbiert und verbrannt; daneben spielt aber auch bakterielle Zersetzung eine Rolle. Merkwürdig ist der relativ geringe Einfluß rectal einverleibten Zuckers beim Diabetiker (vgl. vor allem LUTHJE) auf die Zuckerausscheidung. Auch Polysaccharide selbst (Stärke) werden nach vorhergehender Hydrolyse durch ein diastatisches Ferment, das im Pectum anwesend ist, gut aufgesogen, so daß LEUBE sogar Rohstarkeklistiere empfahl, die sich allerdings wenig einbürgerten. Besser sind Dextrinklistiere nach v. NOORDEN.

Fett wird in kleinen Mengen (16%) sehr gut (über 60%) in gesteigerter Dosis zunehmend schlechter ausgenutzt (DEUSCHER). Infolge eines tryptischen Fermentes, das gleichfalls im Rectum vorhanden ist und entweder aus den oberen Darmabschnitten oder den Bakterien, möglicherweise auch von der Darmschleimhaut selbst abgesondert wird, kann auch Eiweiß rectal gespalten und resorbiert werden. Die Angaben über die einzelnen Eiweißarten schwanken sehr und haben heute kaum noch Interesse. Früher wurden Milch und Eiweißabbauprodukte wie Ribal, Witte, Pepton, Hapan, Erepton, Nährstoff Heyden usw. verwandt; heute sind es vor allem Aminosäuregemische.

Als Zusammensetzung für Nährlklistiere empfehlen v. NOORDEN u. SALOMON folgendes:

Tabella 56 Zusammensetzung von Nährlklistieren (nach v. NOORDEN u. SALOMON)

		Gehalt		Voraussetzungen für Resorption aus dem Klistier	
I Klistier					
Aminotrat	50 g	N Substanz	50 g	Zusammen	
Alkohol	9 g	Alkohol	9 g		
Wasser	300 g	Calorien	273		
Kochsalz	10 g			N Substanz	40 g
				Kohlenhydrat	90 g
				Alkohol	18 g
				Calorien	660
II Klistier					
Dextrin	100 g	Kohlenhydrat	100 g		
Alkohol	9 g	Alkohol	9 g		
Kochsalz	10 g	Calorien	473		
Wasser	300 g	Zusammen	746		

Es fehlen in diesem Rezept vor allem Kalium und Calcium.

Über 800 nutzbare Calorien wird man pro Tag schwer hinauskommen, da weitere Belastung die Verdauung zu leicht herabsetzt. Sie decken nur etwa  $\frac{1}{2}$  des Calorienbedarfs. Wie es schon LEUBE empfahl, werden 2 Klistiere je 300 cm<sup>3</sup>/Tag gegeben, als Vorbereitung 1–2 Std. vor dem ersten eine vorsichtige Spülung mit Kamillentee evtl. unter Opiumzusatz. Zweckmäßig werden auch dem Klysma selbst 5–10 Tropfen Opium zugesetzt, evtl. auch 1 mg Atropin. Die Kranken müssen mindestens 2 Std. nach den Klistieren liegen, am besten einen großen Teil der Zeit in linker Seitenlage. Der Stuhltrieb muß durch ruhiges, tiefes Atmen möglichst lange unterdrückt werden.

Eine besonders zweckmäßige Form der rectalen Ernährung stellen die Tropfklistiere dar. J. WERNITZ hat sie zuerst angegeben. Als Apparat ist vor allem der

STRAUSSsche und der TIRUS DOBBSsche Kugelapparat zu empfehlen, doch genügt auch wie v. NOORDEN u. SALOMOV mit Recht betonen ein gewöhnlicher Irrigator mit Nelatonkatheter, vor den in das verbindende Schlauchstück ein fein regulierbarer Hahn eingeschaltet wird. In 1 min dürfen höchstens 100 Tropfen einfließen, was einen Stundenwert von etwa 300 cm<sup>3</sup> entspricht. Im ungünstigen Falle lassen sich so täglich 1 max 1 1/2 l Nahrungszufuhr zuführen.

Überblickt man die Leistungen der extrabuccalen Nahrungszufuhr, soweit sich auf den Magen-Darmtrakt beziehen, im ganzen, so läßt sich feststellen, daß auf die Dauer nur durch die Schlundsonde und Magen-Darmfisteln eine ausreichende Ernährung möglich ist. Pectal läßt sich nur höchstens 1/2—2/3 des Bedarfs einverleiben und auch das meist nur auf kürzere Zeit. Die erfahrungsgemäß doch über kurz oder lang Peristaltik entstehen, welche die Verweildauer und damit die Resorption der Nahrung herabsetzen.

Ungenügend ist auch die Nahrungsmenge, die auf subcutanem oder intravenösem Wege dem Menschen beigebracht werden kann. [Zusammenf. mit reichlicher Lit. bei H. GLATZEL (1935)]. Theoretisch und im Tierversiment ist es möglich, wie HENRIQUES u. ANDERSEN zeigten, durch intravenöse Tropfklistiere von Lepton Dextroseisulose Tiere am Leben zu erhalten und sogar ihren Eiweißbestand zu vermehren, aber beim Menschen kommt das in Praxis nicht in Betracht, wenn es auch nach LIEDEMANN gelingt, bei erschöpfenden Durchfällen 1—1 1/2 Tag solche Tropfklistiere mit einer besonderen Methodik durchzuführen und dadurch akute Erschöpfungszustände zu übersteigen (H. WITTFRANZ). Traubenzucker oder Invertzucker (in Form der Kalorose) und vor allem Fructose eignen sich 1:2 bis maximal 5% iger Lösung zur subcutanen bis zu 50% bei sehr langsamer Infusion auch zur intravenösen Injektion, für die am besten die Cubitalvene benutzt wird.

Früher begnügte man sich mit 5, höchstens 10% iger Tropfenläufen von chemisch reinem Traubenzucker oder Calorose durch eine gut liegende etw. stärkeren Nad. oder wenn nötig durch eingebundene Glaskanüle. Die Tropfenzahl ist ähnlich wie bei der rectalen Darreichung sehr niedrig, zu wählen etwa 11 pro Std. Glucose und Aminosäuremischung. So gelingt es täglich 2 bis 3 l zu infundieren. Für 1 Gramm Glucose treten dabei meist in den Harn über, was aber unbedenklich ist. Heute werden meist Aminosäure-Fructosemischungen infundiert. So lassen sich täglich 1600 Cal mit 80 g (1—1 5 g/kg) Aminosäuregemisch zuführen. Der Zucker dient dabei als Brennmaterial, die Aminosäuremischung zum Eiweißaufbau.

Dreierlei ist dabei dringend zu beobachten: 1. muß das angewandte Aminosäurepräparat absolut rein, d. h. frei von allen Spuren des Ausgangsmaterials und sonstigen Beimengungen sein. Leider ist das nicht immer der Fall. 2. muß möglichst doppelt destilliertes Wasser zur Lösung benutzt werden. 3. muß die Applikation außerordentlich langsam erfolgen. Werden diese 3 Punkte nicht genügend berücksichtigt, so kann es zu Fieber, Schüttelfrost, Nausea, Erbrechen und anderen stürmischen Erscheinungen kommen.

Auch Fett kann in feinsten Emulsion in Mengen von 1 g pro 1 g Körpergewicht oft mit Erfolg zur intravenösen Injektion verwandt werden. (Naheres u. Lit. bei H. GLATZEL.)

Diese intravenöse Therapie läßt sich manchmal länger fortsetzen. So berichtet DAVIS über 203 Kranke, die ohne besondere Zwischenfälle 730 l Aminosäureintravenos vertrugen.

Freilich darf nicht verschwiegen werden, daß auch bei anscheinend einwandfreier Technik Todesfälle vorgekommen sind (HORRIS u. Mitarb., CURPER, HIBVA u. CONY). In den genannten Fällen handelte es sich um auch autoptisch

nachgewiesene schwere Leberinsuffizienzen die wahrscheinlich schon vorher bestanden hatten Auch Thrombosen und Thrombophlebitiden mit ihren Folgeerscheinungen sind nicht so selten

Während und nach Operationen bei schwersten Katarthen des Magen Darm kanals sowie zur Kräftigung des Herzmuskels (TH BÜDINGEN) können solche Injektionen in dem einen oder anderen Einzelfalle einmal Gutes leisten für die Ernährung des gesamten Organismus spielen sie kaum eine Rolle da nur ein Teil des Bedarfs und auch der nur höchstens an einigen Tagen auf diese Weise gedeckt werden kann Subcutane Injektionen von physiologischer Kochsalzlosung oder 6% Dextrose bzw Fructose Lösungen spielen ernährungsmaßig kaum eine Rolle sind aber aus anderen Gründen oft sehr zweckmäßig

Zu erwähnen ist daß Infusionen in kleiner Menge auch ins Knochenmark und in fast beliebig großer intraperitoneal vorgenommen werden können

A. STEJSKAL hat auch eine percutane Ernährung empfohlen Sie knüpft an die bekannte Tatsache an daß selbst Schwermetalle wie Quecksilber und andere Medikamente von der Haut resorbiert werden Wie STEJSKAL u LATZEL zeigten gelingt es tatsächlich durch mehrmalige Einreibungen von etwa  $\frac{1}{4}$  stündiger Dauer täglich bis zu 300 g Fett in Form von Olivenöl oder wasserfreiem Schweine fett von der Haut aus zur Resorption zu bringen Bei Emulgierung mit Eiweiß scheint die Aufsaugung noch besser vorstatten zu gehen Die Fa Sanabo Chunoia in Wien brachte früher das STEJSKALSche percutane Nahrungsmittel unter dem Namen Dinutron in den Handel Ob es auch heute noch geliefert wird entzieht sich meiner Beurteilung Das Präparat bestand zu 50 1% aus Fett zu 36 7% aus kohlenhydraten und nur zu 4 5% aus Eiweiß mit einem Caloriengehalt von 675 pro 100 g Gewöhnlich werden 200 g täglich verwandt Stoffwechselversuche vor allem hinsichtlich der Eiweißersparnis bei Unterernährung ergaben daß die Nährstoffe fast ausschließlich in den intermediären Stoffwechsel eintreten Die Verwendung dieses Nahrungsmittels ist natürlich recht mühsam und unästhetisch und stoßt meist auf den Widerstand der Patienten Ein gewisser Nachteil liegt auch in dem geringen Eiweißgehalte Trotzdem sehe ich keine Bedenken auch von diesem Verfahren bei hochgradigster Unterernährung angesichts der Unzulänglichkeit anderer Ernährungswege in besonders geeigneten Fällen unter Umständen in Verbindung mit anderen extrabuccalen Methoden Gebrauch zu machen Über eigene Erfahrungen verfüge ich nicht und habe auch nicht den Eindruck daß diese Methode sich in weiteren Kreisen eingebürgert hat

## Literatur

### 1 Zusammenfassende Darstellungen (Z)

BUNGER M Die künstliche Ernährung in Handb d inn Med VI/2 793 (1944) — Verdauungs und Stoffwechselkrankheiten Stuttgart Enke 1951

CARTER H S Artificial methods of feeding in BARKERS Endocrinology and metabolism New York Appleton 1922 — H GLATZEL Parenterale und rectale Ernährung E geb d inn Med = Rh Neue Folge 6, 53 (1955)

HENNING N Magen Darmkrankheiten Lehrb d inn Med herausgeg von H DEYRIG 3 Aufl Bd 2 28 Stuttgart Thieme 1954 — HENNING N u W BAUMANN Die Krankheiten des Darms in Handb d inn Med 4 Aufl Bd III 1953

KATSCH C Die Krankheiten des Magens in Handb d inn Med 4 Aufl Bd III 1953

LESTER J S Mc Nutrition and Diet in Health and Disease 4 ed 779 Philadelphia and London Saunders 1947 — von LEUBE W Über künstliche Ernährung in E von LEYDENS Handb d Ernährungsther 2 Aufl Bd I 343 1903

VON NOORDEN C u H SALOMON Handb d Ernährungslehre Bd I Allgem Diätetik 1037 Berlin Springer 1920

## II Einarbeiten

- BRUNSWIG u Mitarb Ann Surg 11a 1091 (194) — BUREFF M u GRAUBAN Klin Wschr 19
- CURPERI u Mitarb J Amer Med Assoc July (1945) — CUTHEBERTSON and others Nutr Rev 3 Nr 3 (1945)
- DAVID Dtsch med Wschr 1944 14 — DAVIS H Sur Gynec Obst 81 31 (194) — DEUSCHEN Dtsch Arch Klin Med 14a 210 (1894) — DRUEL H J u F M JOHNSTON J Nutrit 507 (1947)
- EDMUND M Berl klin Wschr 1910 Nr 34 — ELWAN and others J Amer Med Assoc 11 796 (1939) — EWALD A Z klin Med 1<sup>o</sup> 407 (1887)
- HENRIQUES u ANDERSEN Z physiol Chem 88 357 (1913) — HORRIS and others J Labor & Clin Med 24 103 (1934)
- LATZEL u STEJSKAL Ther Gegenw 19<sup>o</sup> — WILKINSON Klin Wschr 19<sup>o</sup> Nr 4 — LAZARUS Berl klin Wschr 1913 Nr 0 — VON LEUBE W Dtsch Arch Klin Med 10 1 (1849) — IN Verh dtsch Ges inn Med 418 (1895) — LUTHEP H 30 Verh dtsch Ges inn Med 1.9 (1913)
- MORAWITZ F Klin Wschr 1931 3<sup>o</sup>4
- PFÄU P Med Klin 1916 949
- PFÄU CH F Klin Wschr 1948 163 — REACH Über Pectalernährung Zbl d Grenz geb Med u Chir 1901 8/9
- SHORT and BYWATERS vgl Zufuhr von CARTER (7) und Arch exper Path u Pharmacol 14 6 (1913) — STEJSKAL K Wschr 19<sup>o</sup> Nr 40
- TITUS P u P DOLLS J Amer Med Assoc 11 411 (1938)
- VOTT C u S BAUER Z Prol 5 536 (1969)
- WEKSTEL Zbl Gynäk 190<sup>o</sup> Nr 6 u 13 — WITTENBERG 23 Verh dtsch Ges inn Med 1908 59

## C Die Stoffwechselkrankheiten und ihre Behandlung

Den in den vorhergehenden Kapiteln beschriebenen Schädigungen und Krankheiten ist gemeinsam, daß sie von außen her ausgelöst werden, d. h. durch eine quantitativ oder qualitativ unzureichende Nahrungszufuhr, die einen an sich stoffwechselgesunden Organismus schädigt. Es sind also exogen bedingte Störungen. Demgegenüber handelt es sich bei den Stoffwechselkrankheiten im gewöhnlichen Sinne um endogene Betriebsstörungen, die oft weitgehend, wenn auch nie vollständig, von der Ernährung und anderen äußeren Faktoren unabhängig sind. Auch ihren Verlauf nach der guten oder schlechten Seite können sie meist wesentlich beeinflussen. Das ist ein großes Glück für die Therapie, die sonst machtlos wäre, wenn es sich immer um unabänderliche schicksalsmäßige Abläufe handelte, wie es bei manchen Fällen leider auch heute noch der Fall ist.

Bei der ungeheuren, nicht überschaubaren Menge von Stoffwechselorganen, die jede Sekunde in unserem Körper ablaufen, ist es erstaunlich, daß die Zahl der bekannten Stoffwechselkrankheiten eng begrenzt ist. Sie betreffen sowohl den Gesamtstoffwechsel, wie seine einzelnen Komponenten, und zwar immer vorwiegend nur auf einzelnen Gebieten. Am zahlreichsten sind sie auf dem besonders komplizierten Gebiete des Eiweißstoffwechsels vorhanden. Oft sind es nur Steigerungen oder Herabsetzungen normaler Vorgänge, d. h. quantitative Störungen. In vielen anderen Fällen, wie bei Lipoidosen, Diabetes und Aminosäureminderungen, ist der Ablauf der Umsetzungen gegenüber der Norm auch qualitativ verändert, und beide Formen können sich miteinander kombinieren.

# Die Pathologie und Klinik des Gesamtstoffwechsels

**Pathologie und Klinik des Gesamtstoffwechsels**

Anomalien des Gesamtumsatzes liegen dann vor wenn aus irgendeinem Grunde die Calorienproduktion und damit auch der Calorienbedarf wesentlich abnimmt mindestens  $\pm 15-20\%$  von der Norm abweicht Da die Calorienproduktion der physikalische Endeffekt einer Fülle von exo und endotherm verlaufenden Stoffwechselvorgängen ist so kann es sich auf diesem Gebiete nur um quantitative Veränderungen handeln Natürlich sind jederzeit Kombinationen mit häuften oder durch Krankheit bedingte Vorgänge und Erniedrigungen immer krank nur dann wenn sie nicht durch physiologische und gut das für Steigerungen der Muskelvigilität ausgelöst werden Eine isolierte essentielle Gesamtstoffwechselveränderung ist theoretisch denkbar da es zentrale Regulatoren für die Gesamtverbrennungen gibt wie CRAVE mit seinem Mitstreiterem GRUNWALD STRIECK u. VOLKOW 1929 sie im Zwischenhirn bei Hunden nachweisen wobei ohne Ver-änderung der Körpertemperatur sowohl Stoffwechselerhöhungen als auch Senkungen CO Vergiftung Encephalitis und nach Encephalographien gefunden worden aber es sind nicht beweisend für eine essentielle Störung da die Verhältnisse hier viel zu kompliziert liegen Generalisierter sind die Befunde bei streng lokalisierten Hirnverletzungen wie sie DWORACEK u. FINEK im Luftvergiftungsmodell unter Torsus in Ischl und FROWEN u. HARRER im Aerterversorgungsrankenhaus in Ochsenhausen (Wurt) gefunden haben Die ersten Autoren fanden bei Hirnverletzten deren Verwundungen 2-9 Monate zurücklagen sogar Steigerungen über 20% in 80% der Fälle Bei diesen hohen Zahlen konnten Wundschretzeretzungen und affektive Intonationen noch eine gewisse Rolle spielen Deshalb scheinen mir Koller und überzeugender die Befunde von FROWEN u. HARRER die 8. Hirnverletzte erst 2-5 Jahre nach ihrer Verwundung untersuchten In 28% der Fälle wurden GU Steigerungen zwischen +11-39% festgestellt Vor allem wurden sie bei Fällen mit erweitertem 3 Ventrikel gefunden Starke und Ausmaße der Hirnverletzung schienen ohne Einfluß zu sein Einzelne nach untersuchte Verletzte von DWORACEK u. FINEK mit früherer Stoffwechselsteigerung hatten nach Jahren wieder normale Werte was wohl auf Ausheilungsprozesse zurückzuführen ist

Von diesen nachgewiesenen Fällen essentieller isolierter Gesamtstoffwechselanomalie abgeschen sind Grundumsatzänderungen anscheinend immer gekoppelt entweder mit anderen Störungen des Energiehaushaltes wie bei Fieber und Hypothermie oder mit Begleiterschemungen und Folgen anderer endogener Erkrankungen

**Literatur**

DWORACEK L u. FINEK zit bei F. FROWEN u. G. HARRER Klin Wochenschr 1930  
GRAVE E u. F. GRUNWALD zit bei F. FROWEN u. G. HARRER  
STRIECK Arch exper Pathol 1929

## Iterativ

- DORACCA U u F FINK zit bei P. FROWER u G HARRER  
 FROWER I u G HARRER khd Wsch 5/6 79 (1949)  
 GRAFE E u F GRUNTAL Min Wsch 1/2 1013 — GRUNTAL  
 F STRUECK Arch exper Path u Pharmacol 14, 3, (1938)

1 Fieber, Fieberstoffwechsel

a) Wesen und Bedeutung des Fiebers

a) Wesen und Bedeutung des Fiebers

= sieden) ab Fast in sämtlichen Sprachen schließt das entsprechende Wort den Begriff Hitze ein In diesen Namengebungen liegt die alte Auffassung vom Wesen des Fiebers begründet *calor praeter naturam* Dabei galt das Fieber mit allen seinen Begleitsymptomen als eine Einheit Später im ausgehenden Mittelalter zerfiel dann das Fieber in die Fieber und wurde schließlich vor etwa 150 Jahren wie viele medizinische Probleme ein Gegenstand philosophischer Spekulationen Aber alle diese Streitigkeiten und Diskussionen die noch das 19. Jahrhundert durchziehen haben heute nur noch ein historisches Interesse da die in den 70er Jahren des vorigen Jahrhunderts aufgestellte Theorie von C. LIEBERMEISTER in den Hauptpunkten auf der ganzen Linie gesiegt hat und heute ganz allgemein akzeptiert worden ist Nach ihr besteht das Wesen des Fiebers darin daß dabei die wärmeregulierenden Apparate im Gehirn auf ein höheres Niveau eingestellt sind Die scharfere und biologisch exaktere Formulierung von H. H. MEYER (Z) und L. KREHL (Z) 1919 lautet Fieber ist der Ausdruck einer gesteigerten Erregung und Erregbarkeit sowie einer höheren Tonuslage der wärmeregulierenden Zentralapparate Der Schwerpunkt der modernen Auffassung vom Wesen des Fiebers liegt also nicht mehr in der Tatsache der Temperaturerhöhung als solcher die nur das wichtigste äußere Merkmal ist sondern in der Schädigung der Apparate die normalerweise die Konstanz der Körpertemperatur regulieren Es gibt auch Fieber ohne eine solche zentrale Störung wie nachher noch zu zeigen ist es empfiehlt sich in solchen Fällen aber nicht von Fieber sondern von Hyperthermie zu sprechen

Mit der genannten Theorie und Definition sind bisher alle klinischen und experimentellen Tatsachen zwanglos zu vereinigen

Vorbedingung für das Verständnis des Fiebers ist die Kenntnis des noch nicht restlos geklärten und daher in einzelnen Punkten noch *umstrittenen Mechanismus der Wärmeregulation* Ihre Aufgabe besteht darin beim Menschen und allen anderen Warmblutern die Körpertemperatur weitgehend unabhängig von äußeren Einflüssen gleichmäßig auf der für den optimalen Ablauf der Lebensvorgänge günstigsten Höhe (beim Menschen  $37-37,5^{\circ}\text{C}$  rectal bei kleineren Tieren  $38-39^{\circ}\text{C}$ ) zu halten

Diese Konstanz ist schon beim Gesunden nicht so weitgehend und unerschütterlich wie vielfach angenommen wird

Zunächst zeigt schon die Tagestemperaturkurve gewisse regelmäßige Schwankungen die wahrscheinlich mit Änderungen in der Erregbarkeit und Leistungsfähigkeit der nervösen Zentralapparate zusammenhängen (GESLER)

Aber auch über diese physiologischen Schwankungen von etwa  $1^{\circ}\text{C}$  zwischen morgens und abends hinaus kommen Durchbrechungen der Konstanz selbst beim Gesunden relativ häufig vor Anstrengungen sportlicher Art besonders in der Hitze Bergtouren vor allem bei dicken untrainierten Menschen führen sehr oft länger andauernde heiße Bäder sogar regelmäßig zu recht erheblichen Anstiegen der Körpertemperatur (Lit. und eigene Versuche bei WEINERT) In allen diesen Fällen handelt es sich aber nicht um ein echtes Fieber sondern lediglich um eine Warmestauung da die nervösen Zentralapparate intakt sind

Die Wärmeregulation kann in zweifacher Weise sich vollziehen einmal durch Variation der Wärmeabgabe ferner durch Variation der Wärmebildung bzw. durch Kombination beider Arten Nach dem Prinzip der doppelten Sicherung hat die Natur beide Wege beschritten und miteinander kombiniert um so die Reichweite dieses vielleicht wichtigsten Selbststeuerungsvorganges der dem Ablauf der Lebensvorgänge die optimalste Temperatur gewährleistet zu vergrößern Es gibt sowohl eine physikalische wie eine chemische Form wie PÜBNER die Wärmeabgabe und Wärmebildungsregulation genannt hat Auch der Mensch verfügt



über beide Arten wenn er auch dank seiner Kleidung für gewöhnlich mit der Variation der Wärmevergabung auskommt Bei starker Kälte und bei Entleerung des Körpers tritt aber auch die früher manchmal bestrittene chemische Form klar in Tätigkeit (CAMPEL u Mitarb GESSLER HILL and others)

Ältere Physiologen wie z B TIGERSTEDT hatten die Annahme gemacht daß diese Regulationsfähigkeit eine primäre konstitutionelle Eigentümlichkeit des Warmblüterprotoplasmas sei Dieser Auffassung wurde der Boden entzogen als es gelang nervöse Zentren zu finden von denen aus spezifischer Wärmeeinsparungsregulation hervorfließt werden kann und andererseits festgestellt wurde daß isolierte überlebende Organe von Warmblütern sich im Verhalten gegenüber wechselnden Temperaturen ganz wie Kaltblüterorgane verhalten Von ISENBERG u KILTZ ist durch schmerzhafte vielfach bestätigte Exstirpationsversuche im Tuberculum bzw im Corpus subthalamicum an der Hirsbasis das Hauptzentrum für die chemische Wärmeregulation gefunden worden Zerstörung oder Abtragung dieser Stelle macht die Tiere poikilotherm kalte an dieser Stelle durch eine feine mit Flüssigkeit durchspülbare Kanüle appliziert führt zu vermehrter Verbrennung und Temperaturerhöhung Warneinwirkung hat den entgegen gesetzten Effekt (BARNOCK) H H MEYER hat daraufhin ein Heiz- und Kühlzentrum in diesem Gehirnteil funktionell zu trennen gesucht Anatomisch ist das wohl möglich Leider noch nicht gefunden wenn auch die physikalischen Wärmeversuche von ARENDL noch nicht gefunden wurden Versuche von KARLUS u SELTON de sehr wahrscheinlich machen daß es gleichfalls im Corpus subthalamicum liegt

Vor etwa 20 Jahren ist durch die Referate von FORSTER u GROSSMANN scharfere anatomische Lokalisierungen meist in Verbindung mit elektrischen Einwirkungen auch vorübergehendes Fehlen der Wärmeempfindung festgestellt worden

vor etwa 20 Jahren ist durch die Referate von FORSTER GOLDSTEIN u. a. der Begriff der Zentrenbegriff etwas in Vorkommen gekommen weil einmal scharfer anatomische Lokalisationen meist nicht genau möglich sind und andererseits Einwirkungen auch von anderen Stellen des Zentralnervensystems sich auslösen lassen. Statt von Zentren kann man ebenso von Orten zusammengefasst Populationen sprechen.

Wie die norosen Bahnen im Hirnstamm weiter verlaufen ist von Orten zusammengefasst. Das 5. und 6. Halssegment sind so wieder gefaßt und an der Kreuz- und Lendenmarksgrenze.

REUND u. GRAFE haben die Lokalisationen der Zentrenbegriff gleich

Wie die norösen Bahnen im Hirnstamm weiter verlaufen ist noch unbekannt. Erst im mittleren Halsmark sind sie wieder gefaßt worden. Durchschneidet man das 5. und 6. Halssegment so sind damit physikalische chemische Wärmeregulation und Fieberfähigkeit gleichermaßen ausgeschaltet (FREUND u. STRASSMANN, FREUND u. GRAFE ISZSCHMID u. a.). Weiter abwärts lassen sich beide Funktionen trennen, denn Durchschneidung der obersten Brustsegmente läßt zwar die chemische Regulation intakt, hebt aber die physikalische Form auf (FREUND u. GRAFE u. Urtar). Man muß daher annehmen, daß die entscheidenden Bahnen für die chemische Art das unterste Halsmark verlassen. Wahrscheinlich laufen sie dann auf sympathischen Bahnen weiter zu den Erfolgsorganen d. h. den Stätten in denen auf die zentralnervöse Einwirkung hin je nach Bedarf die Oxydationen gesteigert oder herabgesetzt werden. Es sind das in erster Linie Leber und Muskel, außerdem vielleicht auch mehr oder minder die anderen Organe vor allem innerer sekretorischer Drüsen. Insbesondere die Hypophyse nimmt für die Zwecke der Wärmeregulation zwei Hypophysenvorderlappenstoffe an: 1. einen Faktor zur Regulation der Thyroxinsynthese 2. einen Wachstumsfaktor für die Proliferation der Schilddrüse. Der Hypothalamus soll dabei indirekt in diese Regulation eingreifen, indem er durch Steuerung der Schilddrüsenparenchymvermehrung die Voraussetzung für die Thyroxinsekretion schafft. Hypophysenschädigung soll die Produktion des sogenannten Thyroxinproliferens im Vorläufigen und das aber bremsen, dagegen nicht die Thyroxinsekretionsproduktion. Vorläufig sind das aber nur Hypothesen. Sicher scheint mir nur nach den Extirpationsversuchen von

HILDEBRAND sowie von v. REDWITZ und mir, daß die Schilddrüse für die Warmeregulation nicht unbedingt nötig ist. Welcher Mechanismus als Ersatz eintritt ist vorläufig unbekannt.

Der *adäquate Reiz* der den Warmeregulationsmechanismus in Bewegung setzt ist nach neueren Untersuchungen von THAUER nicht der Reiz der Thermorezeptoren der Haut, sondern wahrscheinlich die absolute Temperatur der Haut. Die Deutung unserer damaligen im übrigen vielfach bestätigten Untersuchungen z. B. durch PAXSON u. MAGOY sowie ICHINI und von THAUER u. Miturb (lit. bei K. THAUER) angegriffen worden. Es gelang ihnen bei Kaninchen nach Überwindung des Operationsschocks die Tiere noch so lange am Leben zu erhalten, bis sich wieder eine geringe, aber keineswegs an reichende Temperaturregulation einstellte. THAUER zog daraus den Schluß, daß die völlige dem Einfluß des Zentralnervensystems entzogene Peripherie die Fähigkeit erlangt, selbständig für die Aufrechterhaltung der normalen Körpertemperatur zu sorgen. Diese weitgehende Folgerung ist aber unrichtig, denn die Halsmarktiere stehen sowohl durch den Vagus als auch den Sympathicus mit der Hauptkörpermasse in Verbindung. Werden auch diese letzten Verbindungen durchschnitten und Ganglion stellatum und cervicale exstirpiert wie v. ISSEKUTZ jun. es tat, so erlischt für immer jede reguläre Fähigkeit THAUERS Schlußfolgerung, die er auch gegen v. ISSEKUTZ aufrechterhalten sucht, ist wie DU BOIS (Z.) erwähnt auch von anderen Seiten kritisiert worden, einmal wegen der Ungeeignetheit von Kaninchen, die durch ihre langen Ohren Wärme regulieren können und dann wegen der Zweifel an der Vollständigkeit von THAUERS Durchschneidungen. Entscheidend gegen sie sprechen aber meines Erachtens Experimente von SUERNINGTOV, der Hunde mit tiefer Halsmarkdurchschneidung noch bei einer Außentemperatur von  $28^{\circ} 1\frac{1}{2}$  Jahre am Leben halten konnte. Erniedrigung der Außentemperatur unter  $21^{\circ}$  führte zur Unterkühlung, Erhöhungen über  $40^{\circ}$  zu bedrohlicher Überbitzung. CLARK konnte das für die Katze bestätigen. Eine völlige Poikilothermie besteht nie. Für den Menschen dürfte das gleiche gelten.

Nach den Befunden von ISSEKUTZ muß meines Erachtens für das Kaninchen angenommen werden, daß die entscheidenden Bahnen für die chemische Warmeregulation und damit für die Fieberfähigkeit nicht nur in sympathischen, sondern auch in parasympathischen Bahnen verlaufen. Eine vollständig befriedigende Klarheit in dieser schwierigen Frage steht aber bei den zahlreichen Widersprüchen bester Untersucher noch aus.

Die wichtige Rolle der Leber für die chemische Warmeregulation und Fieberfähigkeit ist durch das Einsetzen einer rapiden Eiweißschmelzung nach hoher Halsmarkdurchschneidung (FREUND u. GRAFF, FREUND u. LAUBENFELDER) und die schonen Entnervungsversuche von P. PLAUT festgestellt. Beim Muskel hatte man sich lange gestraubt, unabhängig von den Kontraktionen noch gesetzmäßige Schwankungen der Oxydationsenergie, einen sogenannten chemischen Tonus anzunehmen. MANSFELD u. LUCAS hatten einen solchen schon vermutet, aber erst die Versuche von FREUND u. JANSSEN brachten den Beweis. Es gelingt nämlich durch völlige Entnervung, wobei auch die in den Gefäßwänden verlaufenden sympathischen Bahnen zerstört werden müssen, die Extremität eines Warmbluters dem Einfluß der chemischen Warmeregulation isoliert zu entziehen.

Die Schilddrüse mag auch im Leben am Zustandekommen dieser Form einen gewissen Anteil haben. Entscheidend wie H. H. MAYER mit der Annahme eines Kuhl- und Heizhormons dieser Drüse, es vermutete, ist sicher nicht, sonst könnte nicht nach Herausnahme dieses Organs der Mechanismus beinahe unverändert weiter bestehen (HILDEBRANDT, GRAFF und v. REDWITZ u. a.) (lit. in den zusammenfassenden Darstellungen).

# Die Pathologie und Klinik des Gesamtstoffwechsels

Je nach Ausschaltung der chemischen und physikalischen Form finden sich tiefgreifende Einwirkungen auf den Gesamtstoffwechsel die im Hinblick auf den Fieberstoffwechsel von Interesse sind. Beseitigung der physikalischen Form belastet den chemischen Mechanismus vermehrt so daß zur Aufrechterhaltung der Körpertemperatur eine eventuell bis zu 100% größere Oxydationsenergie nötig ist als vorher. Verlust der chemischen Form bedingt sofort eine schwere ohne Wärmeezufuhr von außen todliche Unterkühlung Gleichzeitg aber unabhängig von der Körpertemperatur steigt der Eiweißumsatz gewaltig an was wohl kaum anders als durch die Annahme des Fortfalls einer normalerweise bestehenden zentralnervösen Hemmungswirkung gedeutet werden kann (FREUND u GRAFE).

Nachdem so unsere Kenntnisse von den Mechanismen der normalen Wärme-regulation in den letzten Jahrzehnten wesentlich erweitert und vertieft worden sind, läßt sich der Nachweis insbesondere der chemischen Regulationsart leicht erbringen. Schon 1684 gelang es ALEXANDER u SACHS im Corpus striatum ein Zentrum zu entdecken dessen Verletzung Fieber hervorruft. Es liegt in nächster Nachbarschaft des Zentrums der chemischen Regulation und ist wahrscheinlich mit ihm identisch. Wird letzteres zerstört und werden seine Bahnen zur Peripherie fähig aufgehoben (HALL, FREUND u GRAFE, LESCHKE u a.) Der gleiche lokale Effekt tritt ein wenn die Bahnen zu den Erfolgsorganen durchtrennt werden. Ein total entnervtes Bein fiebert nicht mit (FREUND u JASSEV) seien die Temperaturen des übrigen Körpers auch noch so hoch. Schließlich konnte noch O'Connor zeigen daß bei auftretendem Fieber der erste Temperaturanstieg im Zentrum selbst und erst nachher in der Peripherie auftritt.

Die Beweisraft dieser Befunde ist so zureichend daß die skizzierte LIEBERSTEINERSche Theorie nicht nur als eine Hypothese von hohem Wahrscheinlichkeit, sondern wohl als gesicherte Tatsache angesehen werden muß.

Wenn auch im Fieber im wesentlichen die chemische Regulation Änderungen erleidet so ist doch gleichzeitig die physikalische Form in Mitleidenschaft gezogen denn normalerweise vermag die Intaktheit dieses Vorganges viel größere im Kor-per entscheidende Wärmemengen neben Leitung, Strahlung und Konvektion durch maximale Vasodilatation und Schweißbildung wegzuschaffen und konvolut durch periphere Ansteige der Körpertemperatur anzuheben. Daß sie aber sonst in vernünftiger Tat mit der blassen Gassehnt der Arterien die physikalische Form im Schüttelfrost leist tritt dafür spricht schon der gerötete heiße Haut der Fiebernden doch ist die Anspannung nicht groß genug um die im Körper vermehrt gebildete Wärme ganz nach außen abzuführen. Schließlich entsteht noch die Frage wie diese Schädigungen der wärmeregulierenden Apparate im Fieber zustande kommen.

Gibt es einen einheitlichen Fieberstoff? Die Albumosen wurden vor etwa 70 Jahren einmal von KRAHL und MATTHEIS dafür angesehen aber bald wurde diese Annahme von den ursprünglichen Erforschern wieder aufgegeben. Doch steckt ein richtiger Kern in ihr denn heute erst recht müssen wir nach den Untersuchungen von SCHITTTEYHELM u WICHLARDT, FRIEDBERGER u a. (Lit. bei FRIEDBERGER) annehmen daß bei den fieberhaften Infekten die Alteration der nervösen Zentralorgane nicht so sehr durch Bakteriennatur gehören sondern bedingt ist. Dabei besteht die bemerkenswerte Tatsache daß die Empfindlichkeit der Zentren mit gehäufte Einwirkung dieser Stoffe gewaltig zunimmt. Besonders schon geht das aus den Untersuchungen von HANSMOORE hervor der bei der ersten Injektion von 0.2 cm<sup>3</sup> Pferdeserum in das Corpus striatum eines Kaninchens noch keine Einwirkung auf die Temperatur fand bei der zweiten Injektion der gleichen Menge aber schon

## Fieber, Fieberstoffwechsel und Fieberdät

einen Temperatursturz bei 0,003—0,01 cm<sup>3</sup> bereits sehr hohes Fieber. Die Substanzen werden also zunehmend giftiger was vielleicht mit ihrem rascheren und stärkeren Abbau im Organismus zusammenhängt. Ob es sich dabei immer um den gleichen Giftstoff handelt wie FRIEDBERG es für sein Anaphylatoxin das er auch im Peptonglas herstellen konnte nimmt ist sehr fraglich. Tatsächlich ist die Zahl der Stoffe mit denen man vor allem bei kleineren Tieren Fieber hervorrufen kann Legion. Man kann ruhig behaupten dass es kaum einen Stoff auf der Welt gibt mit dem man unter günstigen Bedingungen leim gebundenen Organismus nicht Fieber hervorrufen kann selbst die physiologische Kochsalzlösung gehört dazu. Noch bemerkenswerter ist aber die Tatsache daß nicht nur art-eigenes sondern sogar körpereigenes Erweiß Fieberquelle sein kann. Letzteres sehen wir vor allem beim aseptischen Zerfall von Blut wie nach Blutergüssen oder bei paroxysmaler Hämoglobinurie. Vielleicht sind die wirksamen Stoffe hier die Gifte die beim Zerfall der Blutplättchen entstehen (FEBER). Eine Klärung kann hier nur von der Chemie kommen für die hier wie überhaupt auf dem Gebiete der Immunobiologie ein eben so schwieriges wie ausdehnungreiches Arbeitsfeld geöffnet ist.

Auch die Frage eines rein nervösen Fiebers kann heute mit Sicherheit in bejahendem Sinne beantwortet werden. Nicht nur klinische Beobachtungen wie die habituelle Hyperthermie neuropathischer Kinder (BLOK, MASSAU u. a.) das Fieber bei blutarmen, anämischen und bei Hysterischen sprechen dafür sondern vor allem auch die Tatsache daß es EICHENBERG u. a. bei Hysterischen gelang auf hypnotischem Wege Temperaturerhöhungen zu erzielen und zu beseitigen. Damit steht in gutem Einklang das (ESSLER u. HANSEN) durch Hypnose auch bei Gesunden die Wärmeregulation tiefgreifend verändern konnten.

So liegt hier trotz mancher Unklarheiten in Detailfragen ein fast lückenloses Beobachtungsmaterial vor das uns gestattet die uralte Frage nach dem Wesen des Fiebers in einer klaren bisher widerspruchsfreien und allgemein anerkannten Weise als gelöst zu betrachten.

Leider läßt sich das Gleiche von der praktisch viel wichtigeren Frage nach der Bedeutung des Fiebers nicht sagen. Für den Biologen und besonders für den Arzt ist das Problem nicht gelöst wenn es kaum einigermaßen befriedigend geklärt ist. Ihn interessiert darüberhinaus vor allem der Sinn dieser Vorgänge denn das therapeutische Handeln hängt aufs innigste mit den theoretischen Vorstellungen zusammen. Auch für die Bekämpfung des Fiebers ist die Frage ob hier eine nützliche oder schädliche Reaktion des kranken Organismus vorliegt von großer Bedeutung.

Bis ins 19. Jahrhundert hinein wurde ganz allgemein das Fieber als ein Heil betreiben des Organismus angesehen. Erst HIPPOKRATES und die mittelalterlichen Ärzte stimmten dem ganz überein. Erst LIEBERKEISEN gab dieser optimistisch in Aufsicht einen Stoß indem er auf die fehlende Konsumtion die fettige Degeneration die zentralnervösen Störungen die er alle als direkte Folgen des Fiebers ansah hin wie seine Auffassung drang so durch daß die antipyretische Behandlung kongruent mit dem wichtigsten Fortschritt in unserer gesamten inneren Therapie langwierige den wichtigsten Fortschritt in unserer gesamten inneren Therapie darstellt. Heute wisen wir daß an allen diesen Störungen und Infekten weniger die Temperaturerhöhung sondern vor allem Unterernährung und Infekt schuld und wie es damals schon UNTERFRIEDRICH u. LIEBERKEISEN entgegengehalten haben. Die Frage nach der Bedeutung des Fiebers blieb wieder offen.

Andere wesentliche Abweichungen betreffen sowohl den Kohlenhydrat wie den Eiweißumsatz. Der *Glykogenschu* und in der Leber der schon bei Hunger und Unterernährung rasch und fast vollständig einsetzt tritt bereits in den ersten Fieberstunden ein (MAY und SCHUT) wahrscheinlich infolge einer zentralnervösen Einwirkung vom Fieberzentrum aus (FREUND = MARCHAND). Das kommt auch in dem meist vorhandenen und oft recht erheblichen Anstiegen des *Blutuckers* (Lit bei FREUND und MARCHAND) zum Ausdruck wobei kein strenger Parallelismus zur Höhe der Temperatur eher eine Abhängigkeit von der Schwere des Infektes besteht. Im Gegensatz zur Leber werden die Muskeln eher glykogenreicher.

Besonders stark sind über die Einwirkungen von Fieber und Infekt beim *Eiweißstoffwechsel* VOGEL fand hier schon 1858 gewaltige Umsatzsteigerungen und alle Nachuntersucher in großer Zahl haben es für Tier und Mensch immer wieder bestätigt. Die Tatsache als solche steht also unzweifelhaft fest. Strittig war nur lange Zeit der Mechanismus und die Deutung dieser auffällenden Erscheinung. NAUNYN entwickelte zuerst die Theorie vom sogenannten toxischen Eiweißzerfall der primär peripher im Protoplasma sich abspielen soll. Er stützte sich dabei auf Beobachtungen in denen die vermehrte N Ausscheidung schon vor dem Fieber beginnt und darüber hinaus anhält. Diese Auffassung von den verschiedenen Klinikern wie F. MÜLLER C. v. NOORDEN und L. KREHL verschieden formuliert war lange Zeit die herrschende.

Die feinere Analyse der sich dabei abspielenden und darauf einwirkenden Vorgänge hat aber gezeigt daß die Dinge viel komplizierter liegen als daß sie mit dem einfachen Schlagwort toxisch charakterisiert oder gar gedeutet werden können.

Zunächst spielt der Unterernährungsfaktor eine viel größere Rolle als früher angenommen wurde. Zum Teil hängt das damit zusammen daß in den älteren Arbeiten die Tatsache der oft recht erheblichen Stoffwechselsteigerungen vielfach entweder gar nicht oder nicht genügend gewürdigt wurde. Wie schon früher aus einandergesetzt reagiert aber der unterernährte Organismus sofort mit einer vermehrten Eiweißschmelzung insbesondere ist es aber dann der Fall wenn wie im Fieber die Glykogenvorräte der Leber in kürzester Zeit aufgelöst werden. Um diesen Unterernährungseinfluß zu beseitigen müssen Fiebernde entsprechend ihrem Bedarf ernährt werden. Schon ältere Beobachter (BAUER u. KUNSTLE) zeigten daß mit zunehmender Calorienzufuhr besonders in Form von Kohlenhydraten die N Verluste kleiner wurden. SHAFFER u. COLEMAN sowie POLLARD (unter GRAFE) haben zuerst Untersuchungen mit ausreichender Ernährung vor allem bei Typhuskranken angestellt. Es zeigte sich daß bei mäßigem Fieber bis zu 39 auf diese Weise sich in der Regel ein N Gleichgewicht ohne Körpergewichtsverluste erzielen ließ während zur Erzielung des gleichen Effektes bei sehr hohen Temperaturen und sehr schweren Infekten außerordentlich große den Bedarf weit übersteigende Nahrungszufuhren nötig waren. So müssen hier noch besondere Faktoren mit im Spiele sein. Das geht auch aus den Versuchen über das N Minimum hervor. Die Ergebnisse bei Tieren waren widersprechend. Versuche von McCANN, CECIL BARR und DU BOIS (Lit Z) LAUTER u. JENKE und KPAUS beim Menschen sprechen dafür daß in einem Teil der Fälle das N Minimum deutlich erhöht war wobei die praktisch kaum lösbare Frage offenbleiben muß ob nicht bei weiterer Erhöhung der Kohlenhydratzufuhr die Werte doch noch weiter hatten herabgedrückt werden können. Bei akuten Gelenkerkrankungen und chronischen Infekten waren die Werte fast stets normal.

Auch die Möglichkeit daß die hohen Temperaturen als solche eiweißzersetzend wirken ist in Erwägung gezogen worden. Tatsächlich sind auch bei überhitzten Tieren vermehrte N Verluste gefunden. Beim Menschen wechseln die Angaben (vgl. z. B. LINSE u. SCHMITT, GRAHAM u. POULTON) so daß hier noch keine Klarheit besteht.

Eine befriedigende Erklärung für solche N-Einschmelzungen für welche die bisher genannten Ursachen nicht ausreichend sind bietet der von FREUND u GRAFE geführte Nachweis einer zentralen Regulation des Eiweißumsatzes. Auf diese nahen Beziehungen zwischen Fieberstoffwechsel und chemischer Wärmeregulation war schon früher von GRAFE hingewiesen. Die Tatsache daß nach Ausschaltung dieser letzteren die Eiweißzersetzung gewaltig ansteigt (FREUND u GRAFE) ließ an analoge Schädigungen auch beim Fieber denken. Der Beweis dafür daß das infektiöse Agens nicht primär an der Peripherie sondern zentral nervös angreift ließ sich durch den Nachweis erbringen daß nach Halsmarkdurchschneidung die sonst stets eintretende Steigerung des Eiweißstoffwechsels durch schwere schließlich tödliche Infektion u oder Perikörper ausbleibt (GRAFE u FREUND, LE SCHNID DONATH u HEILIG). Diese Theorie von der zentrogenen Entstehung des erhöhten Eiweißzerfalls im schwereren febrilen Infekt ist soviel ich sehe heute allgemein akzeptiert auch FRIDRICH MÜLLER und seine Schule (vgl. LAUTER u JENKE) die noch am längsten an NAUNYs Lehre vom toxogenen Eiweißzerfall festgehalten haben stimmten schließlich der Bedeutung einer zentralnervösen Genese zu. Trotzdem halte ich die NAUNYsche Vorstellung vom primär peripheren Angriff noch nicht für endgültig abgetan da der Kreis der bisher untersuchten Infekte und fiebermachenden Ursachen noch zu klein ist. Nur das eine läßt sich heute mit Sicherheit sagen daß einem toxogenen Eiweißzerfall sofern es überhaupt einen solchen gibt keine entscheidende Bedeutung zu kommt. Im Zusammenhange mit dem Eiweißstoffwechsel sei noch erwähnt daß im Fieber oft sehr hohe Harnsäuremengen ausgeschieden werden klinisch kann sich das bei Gichtikern im Auftreten von Gichtanfällen äußern.

Nach einer kürzlich (1935) erschienenen Arbeit von SIEDLICK u HAUSSELER über Pyrogenfieber wird die 17-Ketosteroidausscheidung nicht einheitlich beeinflusst. Die Verhältnisse beim anorganischen Stoffwechsel liegen sehr kompliziert und zum Teil gegensätzlich (Naheres bei MAASS (2)). Sicher ist nur die Neigung zu Wasser- und Kochsalzretentionen.

Die von älteren Autoren bis in neue Jahrhunderte hin in auf Grund methodisch nicht richtig durchgeführter oder falsch gedeuteter Respirationsversuche geäußerte Vermutung daß der Fieberstoffwechsel außer den geschilderten quantitativen Abweichungen auch qualitative Anomalien aufweist hat sich als irrig erwiesen. Es gibt auch eine Acidose im Fieber doch hat diese nichts mit der Temperaturerhöhung sondern nur mit der Unterernährung zu tun. Auf mäßige Kohlenhydratgaben verschwindet sie sofort.

Merkwürdigerweise haben vor allen Dingen neuere Untersuchungen gezeigt daß Infektionen auch unabhängig vom Auftreten des Fiebers im Stoffwechsel die gleichen Veränderungen hervorrufen können wie bei Fieberlät. Es gilt das sowohl für den Gesamtstoffwechsel als auch den Eiweißumsatz. Schon ältere methodisch allerdings zum Teil anfechtbare Beobachtungen von KRAUS POBIN und BINET u. (Lit bei E. GRAFE) machten es wahrscheinlich daß afebrile Tuberkulosen Steigerungen der Oxydationen aufweisen können. Untersuchungen von CRAWFORD EYSECK u. a. haben das sicher gestellt. Es handelt sich dabei aber wie von vornherein zu erwarten war um keine Besonderheiten des tuberkulösen Infektes sondern alle bisher untersuchten Infekte wie Erkältungskrankheiten Sepsis lenta Erysipel usw. können sich so verhalten wenn sie afebril verlaufen (GERSLAFER STIECK u. WILSON). Es gilt das auch für das afebrile Vorstadium die Inkubationszeit hochfieberhafter Infektionen wie es STIECK u. WILSON an meiner früheren Klinik für die Malaria nachwiesen.

Entsprechend verhält sich der Eiweißstoffwechsel. Schon NAUNY hatte die bereits erwähnte Vermehrung der Harnstoffausscheidung vor Auftreten des Fiebers

in Tierversuchen gefunden Für kindliche Infektionen (Masern und Impffieber) haben es BIRK (Z) für die Malaria STFIECK u WILSON festgestellt bei anderen Infektionen werden sich die Dinge wahrscheinlich genau so verhalten doch sind hier die Inkubationszeiten schwer zu fassen

Das Ausmaß der Steigerungen im afebrilen Infekt kann sowohl für den Gesamtstoffwechsel wie den Eiweißumsatz die Höhe der Werte wie bei mittlerem Fieber erreichen Man konnte denken daß Fieber und Infektwirkungen sich addieren mußten Das scheint aber bei fieberhaften Infektionskrankheiten in der Regel nicht der Fall zu sein vielmehr hat es den Anschein daß die Infektwirkung in den Dienst der febrilen Stoffwechselsteigerung tritt Höchstens beim Eiweißumsatz können Summationen vorkommen

Vermutlich haben auch die afebrilen Infektionswirkungen einen zentral nervösen Angriffspunkt Wenn auch mancherlei Argumente sich dafür ins Feld führen lassen so stehen doch beweiskräftige Untersuchungen noch aus

Was die Höhe der Körpertemperaturen angeht so ist das Maximum nach den mehreren Hunderte von Hochfiebernden umfassenden Untersuchungen von Du Bois (1948) 42% nur 4 3% hatten Werte von 41 1—42%

### c) Theorie und Praxis einer rationellen Ernährung Fiebernder

Die Ernährung von Fieberkranken hat sich viele Jahrhunderte wenn nicht Jahrtausende in falschen Bahnen bewegt und es ist nicht zu erweisen welche Hekatomben von Menschen diesen Irrtümern zum Opfer gefallen sind Seit HIPPOKRATES bis in die Mitte des 19 Jahrhunderts hinein war es ein Dogma daß man Fiebernden keine nennenswerte Nahrung zuführen dürfe da sonst das Fieber anstiege Die Folgen waren ungeheure Gewichtsverluste bis 40 und mehr Prozente (vgl z B CURSCHMANN für den Typhus) Man gab den Kranken daher meist nur Wasser höchstens Mehlsuppen ( Pisanen ) Erst GRAVES in Irland TROUSSEAU in Frankreich v HOESLIN in Deutschland und BUSS in der Schweiz dann später v LEYDEN LENHARTZ u a (Historisches bei E v LEYDEN u G KLEMPERER) machten dieser barbarischen Hungerkur ein Ende und traten für eine reichlichere Ernährung ein wenn sie auch noch weit davon entfernt waren eine wirklich ausreichende Nahrungszufuhr zu verlangen oder gar durchzuführen Heute wo wir wissen wie abnorm groß oft der Bedarf von Fieberkranken ist können wir es kaum noch verstehen wie es das Bestreben aller älteren Arztgenerationen sein konnte die Nahrungszufuhr auf ein Minimum der Norm herabzudrücken selbst da wo schließlich als natürliche Abwehr gegen den nahen Hungertod trotz hohen Fiebers elementarer Hunger sich einstellte Man sollte denken daß ein erdrückendes Beweismaterial für die Richtigkeit von so unmenschlichen ärztlichen Maßnahmen vorliegen mußte Ich habe mich vergeblich bemüht dergleichen ausfindig zu machen Von exakten Beobachtungen vor Einführung der Thermometrie und des Stoffwechselversuchs konnte nicht die Rede sein Wir haben hier einen der nicht allzu häufigen Fälle vor uns in denen eine in seinen Wurzeln historisch kaum noch ergrundbare falsche Vorstellung kritiklos durch die Jahrhunderte weitergeschleppt wurde

Sobald man leider erst relativ spät daran ging die Richtigkeit dieses Dogmas zu prüfen d h den Einfluß der Nahrungsaufnahme auf den Fieberstoffwechsel zu studieren zeigte sich daß die Stoffwechselsteigerung bei solchen Kranken nach Nahrungszufuhr nicht stärker sondern sogar erheblich schwächer ausfällt als in der Norm Die folgende sehr instruktive Tabelle 57 aus der überzeugenden Arbeit von COLEMAN u Du Bois zeigt das aufs deutlichste

Tabelle 5 Spezifisch-dynamische Wirkung von Eiweiß und Kohlenhydraten auf die Norm des Fieber und Konvulsions (nach COLEMAN und Du Bois)

Versuch	Z d E p men	I h h		D h g		P wechsels m Dur	s off g ru g
		Z g d h g	g k u h g	P g h N od Z k	g h N		
Eiweißversuche							
3 Gesunde		101 g		0 147 g			93
4 Fiebernde	6	86 g		0 174 g			45
4 Rekonvaleszenten	5	10 g		0 17 g			108
Zuckerversuche							
3 Gesunde	3	1150 g		16 g			91
3 Fiebernde	4	110 g		g			10
3 Rekonvaleszenten	3	1150 g		7 g			98

Bei Eiweiß und Kohlenhydraten war die Wirkung etwa halb so groß, wie bei der normalen chemischen Wärmeregulation. Diese wurde auch im Fieber die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrung zum großen Teil im Dienste der basalen Oxydationsteigerung gestellt. So war auch nach der theoretischen Seite hin die Bahn für eine rationelle Ernährung von Fieberkranken frei. Trotzdem erhob sich immer wieder Bedenken. In Latein und Ärztekreisen ist die Annahme weit verbreitet, daß im Fieber die Sekretion der Verdauungssäfte darniederliege und daß eine totale Appetitlosigkeit dem Körper die verbleibende Nahrung nicht richtig auszunutzen würde. Richtig ist daran nur, daß im Fieber die Magens- und Pankreassekretion oft sehr mäßig oder fehlende Werte aufweist. MEYER lehnte noch 1913 eine reichliche Ernährung mit der sogenannten Begründung ab, daß der Körper seine Leukozyten im Kampfe gegen die Bakterien brauche und daß er das nicht leisten könne. Man muß meine starke Verdauung zumute eine rein theoretische Vorstellung für deren Richtigkeit. Jeder Beweis fehlt. Die Entscheidung in dieser Frage verläßt überhaupt fast überall auf dem Gebiete der Ernährungsphysiologie nur die praktische Erfahrung. Bringen die Feststellungen über die Ausbeute der Ernährungserfolge sich nicht vertruglich und unter dem Einflusse verschiedener Diätregime sich die Mortalität und die Rekonvaleszenz bei schweren Infektionskrankheiten verhält. SIAFFER und COLEMAN haben zuerst in dieser Richtung systematische Untersuchungen auf breiter Basis angestellt.

So gaben ihren Typhuskranken eine Kost mit 4—6000 Calorien (—60—90 Calorien pro Kilogramm) und einen hohen Kohlenhydrat- und Fettgehalt (1000 bis 2000 g) und sahen, daß derart eine große Nahrungszufuhr nicht nur bei geschickter Ausahl und sorgfältiger Pflege von den Kranken aufgenommen sondern auch in dem Erfolge verarbeitet wurden, daß das Körpergewicht und der Eiweißbestand während der ganzen Krankheit konstant blieben oder sich nur minimal verminderten. Zu den gleichen Resultaten kam unabhängig von den amerikanischen Autoren POLLARD unter GRAFE an der Heidelberger Klinik.

Diese praktischen Erfolge zeigen, daß alle theoretischen Erwägungen und Bedenken gegen eine derartige Ernährung so inoffiziell sind. Viel wichtiger aber ist die Frage, was diese Diät für den Verlauf der Krankheit leistet.

Folgende kleine Tabelle 58 von COLEMAN der letzten fünf Jahre lang Beobachtungen am Bellevue Hospital und den angeschlossenen Krankenanstalten in New York zusammenfaßt gibt darüber Auskunft.



in Tierversuchen gefunden. Für kindliche Infektionen (Masern und Impffieber) haben es BIRE (Z) für die Malaria STRIECK u WILSON festgestellt, bei anderen Infektionen werden sich die Dinge wahrscheinlich genau so verhalten, doch sind hier die Inkubationszeiten schwer zu fassen.

Das Ausmaß der Steigerungen im afebrilen Infekt kann sowohl für den Gesamtstoffwechsel wie den Eiweißumsatz die Höhe der Werte wie bei mittlerem Fieber erreichen. Man konnte denken, daß Fieber und Infektwirkungen sich addieren mußten. Das scheint aber bei fieberhaften Infektionskrankheiten in der Regel nicht der Fall zu sein, vielmehr hat es den Anschein, daß die Infektwirkung in den Dienst der febrilen Stoffwechselsteigerung tritt. Höchstens beim Eiweißumsatz können Summationen vorkommen.

Vermutlich haben auch die afebrilen Infektionswirkungen einen zentralen vosen Angriffspunkt. Wenn auch mancherlei Argumente sich dafür ins Feld führen lassen, so stehen doch beweiskräftige Untersuchungen noch aus.

Was die Höhe der Körpertemperaturen angeht, so ist das Maximum nach den mehreren Hunderten von Hochfebernden umfassenden Untersuchungen von DU BOIS (1948) 42% nur 4,8% hatten Werte von 41,1—42%.

### c) Theorie und Praxis einer rationellen Ernährung Fiebernder

Die Ernährung von Fieberkranken hat sich viele Jahrhunderte, wenn nicht Jahrtausende in falschen Bahnen bewegt, und es ist nicht zu ermessen, welche Heilatomben von Menschen diesen Irrtümern zum Opfer gefallen sind. Seit HIPPOKRATES bis in die Mitte des 19. Jahrhunderts hinein war es ein Dogma, daß man Fiebernden keine nennenswerte Nahrung zuführen dürfe, da sonst das Fieber anstiege. Die Folgen waren ungeheure Gewichtsverluste bis 40 und mehr Prozente (vgl. z. B. CURSCHMANN für den Typhus). Man gab den Kranken daher meist nur Wasser, höchstens Mehlauppen (Ptisane). Erst GRAY in Irland, TROUSSEAU in Frankreich u. HOESLIN in Deutschland und BUSS in der Schweiz, dann später v. LEYDEN, LEINHARTZ u. a. (Historisches bei E. v. LEYDEN u. G. KLEMPERER) machten dieser barbarischen Hungerkur ein Ende und traten für eine reichlichere Ernährung ein, wenn sie auch noch weit davon entfernt waren, eine wirklich ausreichende Nahrungszufuhr zu verlangen oder gar durchzuführen. Heute, wo wir wissen, wie abnorm groß oft der Bedarf von Fieberkranken ist, können wir es kaum noch verstehen, wie es das Bestreben aller älteren Arztgenerationen sein konnte, die Nahrungszufuhr auf ein Minimum der Norm herabzudrücken, selbst da, wo schließlich als natürliche Abwehr gegen den nahen Hungertod trotz hohen Fiebers elementarer Hunger sich einstellte. Man sollte denken, daß ein erdrückendes Beweismaterial für die Pichtigkeit von so unmenschlichen ärztlichen Maßnahmen vorliegen mußte. Ich habe mich vergeblich bemüht, dergleichen ausfindig zu machen. Von exakten Beobachtungen vor Einführung der Thermometrie und des Stoffwechselversuchs konnte nicht die Rede sein. Wir haben hier einen der nicht allzu häufigen Fälle vor uns, in denen eine in seinen Wurzeln historisch kaum noch ergründbare, falsche Vorstellung kritiklos durch die Jahrhunderte weitergeschleppt wurde.

Sobald man leider erst relativ spät daran ging, die Richtigkeit dieses Dogmas zu prüfen, d. h. den Einfluß der Nahrungsaufnahme auf den Fieberstoffwechsel zu studieren, zeigte sich, daß die Stoffwechselsteigerung bei solchen Kranken nach Nahrungszufuhr nicht stärker, sondern sogar erheblich schwächer ausfällt als in der Norm. Die folgende sehr instruktive Tabelle 57 aus der überzeugenden Arbeit von COLEMAN u. DU BOIS zeigt das aufs deutlichste.

Tabelle 7 Spezifisch-dynamische Wirkung von Eiweiß und Kohlenhydraten in der Norm bei Fieber und Prolongation (nach COLEMAN und Du Bois)

Versuchs- Anzahl	Zeit in Tagen	Dauer der Ernährung in Tagen	Pro kg Körpergewicht in Gramm	Prozent des Gesamtwertes
Eiweißversuche				
3 Gesunde	2	101 g	0.14 g	93
4 Fiebernde	6	86 g	0.174 g	45
4 Rekonvaleszenten	3	102 g	0.217 g	166
Zuckerversuche				
3 Gesunde	3	110 g	16 g	91
2 Fiebernde	4	110 g	2 g	10
3 Rekonvaleszenten	3	110 g	7 g	99

Beim Eiweiß ist die dynamische Wirkung etwa halb so groß wie in der Norm bei den Kohlenhydraten überhaupt kaum (1%) faßbar. Wie PÜBNER es schon für die normale chemische Warmeregulation zeigte, wird auch im Fieber die dynamische Wirkung der Nahrung zum großen Teil in den Dienst der basalen Oxydationssteigerung gestellt. So war auch nach der theoretischen Seite hin die Bahn für eine rationelle Ernährung von Fieberkranken frei. Trotzdem erhoben sich immer wieder Bedenken. In Laien- und Ärztekreisen ist die Annahme weit verbreitet, daß im Fieber die Sekretion der Verdauungssäfte darniederliege und daß eine ohne Appetit dem Körper einverleibte Nahrung nicht richtig ausgenutzt werde. Richtig ist daran nur, daß im Fieber die Magen- und Pankreassekretion oft sehr niedrige oder fehlende Werte aufweist. MEYER lehnte noch 1913 eine reichliche Ernährung mit der eigenartigen Begründung ab, daß der Körper seine Leukocyten im Kampfe gegen die Bakterien brüuche und daß er das nicht leisten könne, wenn man ihm eine starke Verdauung zumute. Eine rein theoretische Vorstellung für deren Pichtigkeit leistet jeder Beweis fehlt. Die Entscheidung in dieser Frage wie überhaupt fast überall auf dem Gebiete der Ernährungslehre konnte nur die praktische Erfahrung bringen, d. h. die Feststellung, ob eine an reichende Ernährung möglich und verträglich ist und wie unter dem Einflusse verschiedener Diätetika sich die Mortalität und die Rekonvaleszenz bei schweren Infektionskrankheiten verhält. SHAFER und COLEMAN haben zuerst in dieser Richtung systematische Untersuchungen auf breiter Basis angestellt.

Sie gaben ihren Typhuskranken eine Kost mit 4—5000 Calorien (= 60—80 Calorien pro Kilogramm) und sehr hohem Kohlenhydrat- und Fettgehalt (1000 bzw. 200 g) und sahen, daß derartig große Nahrungszufuhren nicht nur bei geschickter Auswahl und sorgsamer Pflege von den Kranken aufgenommen, sondern auch mit dem Erfolge verarbeitet wurden, daß das Körpergewicht und der Eiweißbestand meist während der ganzen Krankheit konstant blieben oder sich nur minimal verminderten. Zu den gleichen Resultaten kam unabhängig von den amerikanischen Autoren POLLARD unter GRAFF an der Heidelberger Klinik.

Diese praktischen Erfolge zeigen, daß alle theoretischen Erwägungen und Bedenken gegen eine derartige Ernährungsweise hinfällig sind. Viel wichtiger aber ist die Frage, was diese Diätetik im Endeffekt für den Ablauf der Krankheit leistet.

Folgende kleine Tabelle von COLEMAN, der damit fünf Jahre lange Beobachtungen am Bellevue Hospital und den angeschlossenen Krankenanstalten in New York zusammenfaßt, gibt darüber Auskunft:

suchen gefunden. Für kindliche Infektionen (Masern und Impffieber) hat es BIRK (Z) für die Malaria STRICK u. WILSON festgestellt, bei anderen Infektionen werden sich die Inkubationszeiten schwerer zu fassen. Die Höhe der Steigerungen im afebrilen Infekt kann sowohl für den Gesamtstoffumsatz als auch für die Höhe der Werte wie bei mittlerem Fieber sein. Das scheint aber bei fieberhaften Infektionskrankheiten in der Regel nicht der Fall zu sein, vielmehr hat es den Anschein, daß die Infektwirkung in den ersten Summationen Stoffwechselsteigerung tritt. Höchstens beim Eiweißumsatz vermuthlich haben auch die afebrilen Infektionswirkungen einen zentral nervösen Angriffspunkt. Wenn auch mancherlei Argumente sich dafür ins Feld führen lassen, so stehen doch beweiskräftige Untersuchungen noch aus. Was die Höhe der Körpertemperaturen angeht, so ist das Maximum nach den mehreren Hunderten von Hochfiebernden umfassenden Untersuchungen von Du Bois (1945)  $42^{\circ}$  nur  $43^{\circ}$ , hatten Werte von  $41,1-42^{\circ}$ .

### c) Theorie und Praxis einer rationalen Ernährung Fiebernder

Die Ernährung von Fieberkranken hat sich viele Jahrhunderte wenn nicht Jahrtausende in falschen Bränen bewegt und es ist nicht zu ermessen, welche Helatomben von Menschen diesen Irrtümern zum Opfer gefallen sind. Seit HIPPOKRATES bis in die Mitte des 19. Jahrhunderts hinein war es ein Dogma, daß man Fiebernden eine nennenswerte Nahrung zuführen dürfe, da sonst das Fieber ansteige. Die Folgen waren ungeheure Gewichtsverluste bis 40 und mehr Prozente (vgl. z. B. CURSCHMANN für den Typhus). Man gab den Kranken daher meist nur Wasser, höchstens Mehlsuppen (Pisanen). Erst GRAVES in Irland, TROUSSEAU in Frankreich u. HOESSLIN in Deutschland und BESY in der Schweiz, dann später v. LEUBNER, LEVITZKY u. a. (Historisches bei E. v. LEUBNER u. G. KLEIN) machten dieser barbarischen Hungerkur ein Ende und traten für eine reichlichere Ernährung ein, wenn sie auch noch weit davon entfernt waren, eine wirklich ausreichende Nahrungszufuhr zu verlangen oder gar durchzuführen. Heute wo wir wissen, wie abnorm groß oft der Bedarf von Fieberkranken ist, können wir es kaum noch verstehen, wie es das Bestreben aller älteren Ärztegenerationen sein konnte, die Nahrungszufuhr auf ein Minimum der Norm herabzudrücken selbst da, wo schließlich als natürliche Abwehr gegen den nahen Hungertod trotz hohen Fiebers elementarer Hunger noch emstellte. Man sollte denken, daß ein erdrückendes Beweismaterial für die Richtigkeit von so unmenschlichen ärztlichen Maßnahmen vorliegen mußte. Ich habe mich vergeblich bemüht, dergleichen ausfindig zu machen. Von exakten Beobachtungen vor Einführung der Thermometrie und des Stoffwechselversuchs konnte nicht die Rede sein. Wir haben hier einen der nicht allzu häufigen Fälle vor uns, in denen eine in seinen Wurzeln historisch kaum noch ergründbare falsche Vorstellung kritiklos durch die Jahrhunderte weitergeschleppt wurde.

Sobald man leider erst relativ spät daran ging, die Richtigkeit dieses Dogmas zu prüfen, d. h. den Einfluß der Nahrungsaufnahme auf den Fieberstoffwechsel zu studieren, zeigte sich, daß die Stoffwechselsteigerung bei solchen Kranken nach Nahrungszufuhr nicht stärker, sondern sogar erheblich schwächer ausfällt als in der Norm. Die folgende sehr instructive Tabelle 57 aus der überzeugenden Arbeit von COLEMAN u. Du Bois zeigt das aufs deutlichste.

# Theorie und Praxis einer rationalen Ernährung fiebernder

Tabelle 7 Spezifisch-dynamische Wirkung von Eiweiß und Kohlenhydraten in der Norm bei Fieber und Ikterus (nach COLEMAN und Du Bois)

Versuchsperson	Zahl	Durchschnittliche tägliche Nahrung	Durchschnittliche tägliche Ausscheidung	Prozent des Stoffwechsels im Durchschnitt
		g	g	%
Eiweißversuche				
3 Gesunde	2	101 g	0 147 g	93
4 Fiebernde	6	86 g	0 174 g	45
4 Rekonvaleszenten	11	10 g	0 17 g	166
Zuckerversuche				
3 Gesunde	3	11 06	16 g	91
4 Fiebernde	4	11 06	7 g	10
3 Rekonvaleszenten	3	11 06	- 7 g	98

Beim Eiweiß ist die dynamische Wirkung etwa halb so groß wie in der Norm bei den Kohlenhydraten überhaupt kaum (1) faßbar. Wie KUNEN es schon für die normale chemische Wärmeregulation zeigte, wird auch im Fieber die dynamische Wirkung der Nahrung zum großen Teil in den Dienst der basalen Oxydationssteigerung gestellt. So war auch nach der theoretischen Seite hin die Bahn für eine rationelle Ernährung von Fieberkranken frei. Trotzdem erhoben sich immer wieder Bedenken. In Laien- und Ärztekreisen ist die Annahme weit verbreitet, daß im Fieber die Sekretion der Verdauungssäfte darniederlage und daß eine ohne Appetit dem Körper einverleibte Nahrung nicht richtig ausgenutzt würde. Pichtigst daran nur, daß im Fieber die Magen- und Pankreassekretion oft sehr niedrige oder fehlende Werte aufweist. MEYER lehnte noch 1913 eine reichliche Ernährung mit gegen die Bakterien begründet ab, daß der Körper seine Leukozyten im Kampfe gegen die Bakterien brauche und daß er das nicht leisten könne, wenn man ihm eine starke Verdauung zumute. Eine rein theoretische Vorstellung für deren Pichtigkeit jeder Beweis fehlt. Die Entscheidung in dieser Frage wie überhaupt fast überall auf dem Gebiete der Ernährungslehre konnte nur die praktische Erfahrung bringen, daß die Feststellung ob eine ausreichende Ernährung möglich und verträglich ist und wie unter dem Einfluß verschiedener Diätregime sich die Mortalität und die Ikterusrezidive bei schweren Infektionskrankheiten verhalten. SHAEFFER u. COLEMAN haben zuerst in dieser Pichtung systematische Untersuchungen auf breiter Basis angestellt.

Sie gaben ihren Typhuskranken eine Kost mit 4—5000 Calorien (= 60—90 Calorien pro Kilogramm) und sehr hohem Kohlenhydrat- und Fettgehalt (1000 bzw. 200 g) und sahen, daß derartig große Nahrungszufuhren nicht nur bei geschickter Auswahl und sorgfältiger Pflege von den Kranken aufgenommen, sondern auch mit dem Erfolge verarbeitet wurden, daß das Körpergewicht und der Eiweißbestand meist während der ganzen Krankheit konstant blieben oder sich nur minimal verminderten. Zu den gleichen Resultaten kam unabhängig von den amerikanischen Autoren POLLAND unter GRAFE an der Heidelberger Klinik.

Diese praktischen Erfolge zeigen, daß alle theoretischen Erwägungen und Bedenken gegen eine derartige Ernährungsweise hinfällig sind. Viel wichtiger aber ist die Frage, was diese Diätetik im Endeffekt für den Ablauf der Krankheit leistet.

Folgende kleine Tabelle 53 von COLEMAN, der damit fünf Jahre lange Beobachtungen am Bellevue Hospital und den angeschlossenen Krankenanstalten in New York zusammenfaßt, gibt darüber Auskunft.

Aus dem gleichen Material durchschnittlich sehr schwerer Fälle wurde wahllos gleich zu Anfang ein gewisser Teil für die ausreichende Ernährung abgezweigt. Die Mortalität sank dabei von 16% bei den unterernährten Kranken auf 11,3% bei den ausreichend ernährten. In einer weiteren Parallelreihe mit je 222 Kranken waren die Resultate noch viel günstiger. Mortalität 12% bei Unterernährung 4,5% bei annähernd ausreichender Nahrungszufuhr. Skeptiker konnten finden, daß für eine derartige Frage selbst ein Material von über 1400 Fällen noch zu klein sei und daß die Verteilung auf die beiden Gruppen in der ersten Arbeit etwas ungleichmäßig

Tabelle 28 *Einfluß der Ernährung auf die Mortalität von Typhuskranken (nach COLEMAN)*

Jahr	Anzahl der behandelten Typhuskranken im ganzen	Todesfälle im ganzen	Ausreichend ernährte Kranke	Todesfälle bei ausreichender Ernährung
1907	—	—	9	0
1908	315	55	23	1
1909	258	34	39	3
1910	30	4	30	7
1911	229	32	27	1
Sa 1104		169	129	12 = 9,3%
— 129		12		Mortalität bei ausreichender Ernährung
Unterernährt 975		157 = 16% Mortalität		

ausgefallen sei. Wenn solchen Einwänden auch nicht jede Berechtigung abgestritten werden kann, so ist doch zumal in Anbetracht der durchschnittlich sehr schweren Fälle der Unterschied vor allem in der 2. Reihe über jeden Zweifel erhaben. Dazu kommt eine Tatsache, die die amerikanischen Autoren schon erwähnen: daß sich unausdauernd wieder aufdrängt, nämlich daß wie auch MCLINTOCK betont, die Krankheit bei annähernd ausreichend ernährten Kranken in ihren Symptomen leichter verläuft und daß die Rekonvaleszenz sich sehr viel rascher vollzieht. Sie können eher aufstehen, die Klinik verlassen und wieder ihre Arbeit aufnehmen. Zahlenmäßig läßt sich das natürlich schwer ausdrücken.

So kann es keinem Zweifel unterliegen, daß wir nicht nur berechtigt, sondern sogar verpflichtet sind, eine möglichst ausreichende Ernährung bei Fieberkranken anzustreben. In praxi gestaltet sich eine derartige rationelle Fieberdiät allerdings oft schwierig, zumal zu Hause. Bei unzugänglichen Kranken und mangelnder Pflege läßt sie sich oft überhaupt nicht durchführen, aber auch sonst stellt sie an Kranke, Pflegepersonal und Küchenkunst hohe Anforderungen.

Die Aufgabe besteht darin, eine möglichst leicht beizubringende, hochcalorische Nahrung einzuführen. Das gilt nicht nur für das Fieber, sondern im Prinzip für alle Arten von Krankheiten, in denen infolge darniederliegenden Appetits eine Unterernährung eingetreten ist oder eintreten droht. Die Fieberdiät ist hier nur ein besonders wichtiges und schwieriges Paradigma. Zunächst ist es klar, daß man Schwerkranke ohne jeden Appetit nicht mit Kauen belastigen darf; die Kost muß also flüssig oder breiig sein. Das große Flüssigkeitsbedürfnis und das Verlangen nach möglichst kalten Speisen solcher Kranken kommt dem entgegen. Unter den Nahrungsmitteln stehen die Kohlenhydrate vor allem der Zucker an erster Stelle. Er läßt sich meist in großen Mengen vor allen Dingen in Rahm- oder eisgekühlten Citronenlimonaden oder in Gestalt des wenig süßenden Milchzuckers leicht bringen. Zucker belastet nach den Untersuchungen von BEST und THOMSON (unter COHNHEIM) den Verdauungsapparat am wenigsten und ist der beste Sparer für das wertvollste Körpermaterial, das Proteoplasmaeiweiß. In zweiter Linie steht als Hauptcalorienspender das Fett, vor allem in Form von Butter und Palm, obwohl

gerade die Rolle des Fettes im Fieberstoffwechsel noch nicht genügend geklärt ist. Amerikanische Beobachtungen (LUSK COLEMAN und DU BOIS) sprechen dafür, daß es leichter angesetzt wird. Auch die Eiweißmenge muß möglichst reichlich bemessen werden, und zwar aus 2 Hauptgründen. Erstens ist wie S. 318 näher ausgeführt, im Fieber der Eiweißstoffwechsel besonders stark gesteigert. Zweitens wissen wir aus neueren Untersuchungen von CANYON u. Mitarb., daß die Bildung von Immunkörpern ganz wesentlich von einer ausreichenden Eiweißmenge in der Nahrung abhängt. Träger dieser Substanzen ist das  $\gamma$  Globulin, das vorwiegend in den weißen Blutkörperchen enthalten ist (McMASTER, EHRICH, HARRIS, WHITE u. Mitarb.). Lit. bei A. WHITE. Schon 48stündiges Hungern führt bei der Maus zu 50%igem Untergang des lymphoiden Gewebes und zum mindesten auch der gleichen Menge an spezifischem Immunglobulin.

Daher sollte die Fiebernahrung mindestens 80–100 g möglichst an animalischem Eiweiß enthalten. In Betracht kommen dafür meist nur Milch, Eier und Palm, eventuell Aminosäurenpräparate, da gegen Fleisch, Fisch und Käse die mit Ausnahme des Quarks auch gekaut werden müssen, meist ein starker Widerwille besteht.

Die folgende Tab. 59 soll ein Beispiel für eine rationelle Fieberkost bei einem Kranken von 70 kg 40° Fieber und 3500 Calorienbedarf bei strenger Bettruhe geben. Weitere gute Beispiele finden sich bei McLESTER u. a.

Tabelle 59. Beispiel einer anreichenden flüssigbreiigen Fieberkost

Auswahl der Nahrungsmittel	Caloriengehalt	Eiweißgehalt
10 g Pehrucker in Eis, Citronenlimonade und mit Eis und Kognak	600	—
0 g Milchzucker in Milch, Palm oder Eis	900	—
1500 g Milch allein oder mit starkem Tee, Kaffee oder Kakao	1000	51
30 g Kakao oder 3 Schokolade in Milch, Kakao oder Eis	150	6
300 g Rahm allein oder in Milch oder Eis	90	10
100 g Kartoffelbrei mit etwas Fleischextrakt oder Bratenessauce hauptsächlich als Vehikel für Butter	100	14
100 g Spinat mit etwas Bouillon hauptsächlich als Vehikel für Butter	20	18
100 g Butter in Milch, Brei, Eis und Gemüse, Kartoffelbrei	780	108
6 Eiweiß in Eis, Milch, Kartoffelbrei, Gemüse und mit Kognak	437	—
30 g Kognak (oder Sudwein) mit Eis und Zucker gerührt	110	—
20 g Gelatine zu Eis oder Pudding	80	10
10 g Aminosäuren	40	10
Summe Bruttocalorien	3977	1109

Diese Nahrung wird in vielen kleinen Mengen etwa 2stündlich verteilt über den ganzen Tag, eventuell sogar in der Nacht gereicht. Sie ist darauf berechnet, daß der Fiebernde keinen großen Widerwillen gegen Süßigkeiten hat. Ist letzteres aber der Fall, so wird man kaum über 50 g Zucker (in Eis) hinauskommen. Der Milchzucker läßt sich dann aber manchmal bis 100 g steigern, vorausgesetzt, daß keine Neigung zu Durchfällen besteht. Im übrigen muß man dann versuchen, das Defizit durch Steigerung der Buttermenge z. B. in Brei und Gemüse zu decken. Mehr als irgendwo anders in diätetischen Fragen muß hier auf die individuellen Neigungen des Einzelnen Rücksicht genommen werden. Wenn nicht gerade Kontraindikationen von Seiten des Darmes vorliegen, braucht man selbst vor der Erfüllung abnormer Wünsche wie nach saurem Hering oder Blutwurst nicht zurückschrecken. Die Hauptsache ist, daß die Kranken in einer ihnen einigermaßen erfreulichen Form reichlich Calorien und Eiweiß bekommen. Die Kunst von Kochtechnik und Krankenpflege feiert hier ihre höchsten Triumphe, und es ist oft erstunlich, wie durch Anpassung Aufmerksamkeit und sanfte Energie

die größten Schwierigkeiten überwunden werden können Besonders den Diät kuchen fällt hier eine große Aufgabe zu und ohne Anleihe bei BRILLAT SAVARY geht es manchmal nicht ab

Am leichtesten gelingt noch die Durchführung eines derartigen Ernährungs regimes bei besonders schwerkranken benommenen Fiebernden wie z. B. Typho sen und Septischen da sie in ihrem großen Bedürfnis nach Flüssigkeit und kühle apathisch mechanisch herunterschlucken was man ihnen gibt So hielt sich ein Kranker mit Sepsis und taglichen Schüttelfrostern von mir mit  $1\frac{1}{2}$  l eiskühlem Rohn nicht nur auf dem Gewicht sondern nahm noch in einer Woche 2 kg zu

Die größten Schwierigkeiten bieten mir meiner Erfahrung Pneumoniker Hier muß man auch oft wegen einer drohenden Herzschwäche mit der Zufuhr zu großer Flüssigkeitsmengen vorsichtig sein Auch bei anderen Infektionskrankheiten können von seiten des Kreislaufs manchmal Kontraindikationen sich einstellen

In manchen Fällen empfiehlt es sich durch Bäder oder von medikamentöser Seite her die diätetischen Bestrebungen zu unterstützen Es ist hier nicht der Ort auf die antipyretische Behandlung einzugehen es sei diesbezüglich auf ein älteres zusammenfassendes Referat von mir verwiesen das in seinen Grundprinzipien noch heute zutrifft wenn auch neuere Mittel hinzugekommen sind Auch die moderne Chemotherapie der Infektionskrankheiten mit Sulfonamiden und Antibiotika kann hier nicht besprochen werden Obwohl wie schon früher aus geführt die Zweckmäßigkeit der Antipyrese noch sehr umstritten ist hat sich doch in der Praxis bei den meisten Ärzten eine mittlere Linie des Vorgehens in der Weise herausgebildet daß man im allgemeinen nur bei sehr hohen Temperaturen oder sehr starker Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens (schweres Krankheitsgefühl hochgradige Appetitlosigkeit Kopfschmerzen Depression usw.) zur physikalischen oder chemischen Antipyrese greift Ob man in solchen Fällen Bäder oder Medikamente oder beides zusammen anwendet hängt von der Lage des Einzel falles und der Einstellung des Arztes ab Die Badertherapie wird heute kaum noch verwandt dagegen Prießnitzsche Umschläge und Kneippsche vorsichtige Kalt wasserprozeduren noch häufig Sicher ist daß man auf solche Weise sehr oft das Allgemeinbefinden und die Geneigtheit für Nahrungsaufnahme heben kann Darüber hinaus tritt über auch was für die Ernährung besonders wichtig ist meist eine Senkung des Stoffwechsels d. h. des Nahrungsbedarfs für eine Reihe von Stunden ein Für die Bäder ist die Frage mit guten Methoden werden kann Für das Pyramidon zeigte GESSLER die Abnahme der Oxydationen und zwar interessanter weise nicht nur für die febrilen sondern auch die afebrilen Stoffwechselerhöhungen durch mehrfache Gaben von 0,05—0,1 g Pyramidon eventuell in Abwechslung mit 0,25 g Lactophenin gelingt es bei sorgsamer fortlaufender Kontrolle der Temperatur vor den Gaben sehr oft zumal bei remittierendem Fieber eine sonst hochfebrile Erkrankung praktisch fieberfrei zu gestalten und das Gesamtbefinden und die Nahrungsaufnahme außerordentlich zu bessern Eine völlig normal gestaltete Temperaturkurve ist dafür aber durchaus nicht Voraussetzung Die dazu nötigen antipyretischen Dosen waren auch manchmal so groß daß dann von dieser Seite neue Schwierigkeiten für die Nahrungsaufnahme entstehen Der ideale Erfolg einer fehlenden Gewichtsabnahme selbst bei langer dauernden febrilen Infektionskrankheiten ist auf die geschilderte Weise natürlich durchaus nicht immer zu erreichen obwohl wir über viele solcher Erfolge vor allem bei Typhuskranken verfügen Es ist aber das Ziel nach dem wir streben müssen Fast immer aber ist es bei zweckmäßig angeordneter und durchgeführter Diät und guter Pflege möglich die Gewichtsabnahmen nicht fettsuchtiger Kranker in mäßigen Grenzen von wenigen

Pfunden zu halten. Auch das bedeutet schon einen großen Gewinn für die Kranken und eine erhebliche Abkürzung ihrer Pekonaleszenz.

Anhangsweise sei noch kurz auf die sogenannte *Hypothermie* d. h. abnorm tiefe Temperaturen eingegangen [Ausführlicheres (Z) bei I. GRAFF, H. FREUND und I. THAUER].

Der Unterschied in der Genese zwischen Hyper- und Hypo Thermie besteht nach FREUND darin, daß die Hyperthermie fast ausschließlich durch ein Versagen der warmeregulierenden Zentralapparate zustandekommt, während die Störungen, die den Hypothermien zugrundeliegen, vorwiegend in den Erfolgsorganen zu suchen sind. Von Hypothermien wird im allgemeinen erst gesprochen, wenn die Körpertemperatur unter 36° rectal absinkt. Ich selbst habe Werte von 32° bei Bettruhe und normaler Zimmertemperatur beobachtet bei einem Tuberkulösen, der bald hinterher nach wieder neuem Fieber starb, doch sind in der Literatur auch Zahlen von 22—25° [zit. bei P. THAUER (Z)] und einmal bei einem Säugling (KLEIN) sogar von 18° ohne tödlichen Ausgang angeführt. Die niedrigste beobachtete Zahl von 16° ohne tödlichen Ausgang beschrieb kürzlich LAUFMANN. Hypothermien können aus den verschiedensten Gründen erfolgen (umfangreiche Zusammenstellung bei PARKER MULLER). Dem Mechanismus nach kann das auf dreierlei Weise geschehen:

1. Durch zu starke Belastung der chemischen Warmeregulation infolge zu starkem Wärmeeintrag oder Senkung des Stoffwechsels bei intakten Regulations- und Erfolgsorganen.

2. Durch Funktionsstörungen der Erfolgsorgane bei intakter zentraler Regulation.

3. Bei Schädigung der Regulatoren und ungenügender Anspannung der Peripherie.

Nur im 3. Falle, der beim Menschen relativ selten ist, liegt ein gewisses Analogon zum echten Fieber mit umgekehrtem Vorzeichen vor.

Die besonders niedrigen Körpertemperaturen sind meist durch Unterkühlungen bedingt. Sie wurden in den durch den Nürnberger Arztprozeß 1947 bekannt gewordenen KZ Versuchen in Dachau bei Badetemperaturen von 5° und weniger auch beim Menschen experimentell erzielt.

Beispiele für das Versagen der Peripherie bei intakten warmeregulatorischen Apparaten infolge zu starker Beanspruchung bilden die Hypothermien, die FREUND u. GRAFF bei rasierten Kaninchen sahen, deren äußerste Anspannung der chemischen Warmeregulation um 200° ihres Normalwertes nicht genugte, um die enormen Wärmeverluste der nicht mehr behaarten Körperoberfläche auch nur annähernd auszugleichen.

Zu den Hypothermien durch Störungen in den Erfolgsorganen gehören auch die Temperatursenkungen nach Ausschaltung der Muskulatur durch Curare, neuerdings durch Megaphen (klinischer Winterschlaf) sowie bei starken Senkungen des Gesamtstoffwechsels im Hunger.

Häufig werden Hypothermien besonders bei schweren Infektionskrankheiten durch Kreislaufkollaps ausgelöst. Der Mechanismus ist hier noch nicht ganz klar. Es besteht sowohl die Möglichkeit, daß dieser primär durch Versagen der zentralen warmeregulierenden Apparate wie primär von den Vasomotoren hervorgerufen wird. Im letzteren Falle leiden natürlich sekundär auch die Regulatoren und der Durchblutungsstörungen. Wahrscheinlich kommen beide Fälle vor oder kombinieren sich.

Sicher zentral bedingt sind die Hypothermien ohne abnorm niedrige Außentemperaturen und ohne Kreislaufkollaps in der vorher angeführten einzigen Beobachtung und vor allem bei organischen Erkrankungen des Hypothalamus.



und seiner Nachbarschaft sowie bei Eingriffen an diesen Stellen (Lit und eigene Beobachtungen bei O FORSTER) In diesen letzteren Fällen können die Untertemperaturen wochen und monatelang mit nur geringen Schwankungen bestehen Da hier von einer Einstellung auf ein erniedrigtes Niveau gesprochen werden muß so ist hier die Analogie zum Fieber mit umgekehrtem Vorzeichen eine vollständige

Ähnlich liegen die Dinge bei den Antipyretica Narcotica und Krampfgiften (FREUND) wenn auch ein gewisser direkter Einfluß auf die Peripherie nicht mit voller Sicherheit auszuschließen ist

Auch fiebelerzeugende Mittel wie die Albumosen (KREHL u MATTHES) und Adrenalin (P HIRSCH) machen bei Überdosierung Temperaturcollapse die mindestens zum großen Teil zentralnervös bedingt sind

Der Stoffwechsel bei der Hypothermie ist bisher eingehend nur bei Tieren untersucht worden [Lit bei E GRAFE (Z)] PFLUGER und seine Schüler bei Curarevergiftung und Halsmarkdurchschneidung R HIRSCH bei der Adrenalinhypoglykämie FRANK u VOIT sowie KROGH bei Curarisierung ROOF bei der Enthurnungsstarre LÖNING beim anaphylaktischen Schock FREUND u GRAFE bei Ausschaltung der chemischen Wärmeregulation FISCHLER u GRAFE sowie GRAFE u DEVECKE bei Leberausschaltung ASZODI u HARI bei Winterschlafern sowie HILDEBRANDT bei thyreoectomierten Ratten nahmen solche Untersuchungen vor Alle Autoren fanden übereinstimmend ein erhebliches Absinken der Verbrennungen

Auch hier besteht wie im Fieber soweit die meist sehr komplizierten Versuchsverhältnisse ein Urteil gestatten im allgemeinen ein Parallelismus zwischen Hypothermie und Absinken der Oxydationen im Sinne der VAN T HOFFschen RGT Pegel allerdings mit einem etwas niedrigeren Temperaturquotienten  $Q_{10}$  von 2.0 gegenüber 2.4 im Fieber

Über das Verhalten des Eiweißstoffwechsels bei der Hypothermie ist noch so wenig bekannt daß eine Besprechung an dieser Stelle nicht in Betracht kommt Untersuchungen beim Menschen gibt es in W überhaupt nicht

Es liegt aber die Annahme nahe daß der Proteinumsatz ähnlich wie die Gesamtverbrennungen herabgesetzt ist

Zum Schluß noch ein kurzes Wort über die *artificielle Hypothermie* beim Menschen die heute vor allen Dingen bei Chirurgen seelisch schwer veränderten Menschen und starken Schmerzzuständen eine große Rolle spielt Der französische Chirurg LABORIT war es der vor etwa 6 Jahren Phenothiazin zur *artificiellen Hypothermie* und dann zur potenzierten Narkose zuerst bei Tieren und dann beim Menschen verwandte Das gebräuchlichste Mittel dieser Reihe ist das Megaphen Bayer eine N (3 Dimethyl amino)propyl chlor Verbindung des Phenothiazin das in Mengen von 0.025 g/dosis verwandt wird

Diese *artificielle Hypothermie* ist in der Lage die in der Praxis vor allem als Operationsvorbereitung gewünschte Anaesthetie und Erniedrigung der Verbrennungsvorgänge zu ermöglichen Es handelt sich dabei nicht etwa um ein Analogon zu dem mit tiefem Absinken der Temperatur einhergehenden Winterschlaf gewisser Tierarten da in diesem Zustande die Erregbarkeit des Nervensystems noch genügend erhalten ist

Auf die Gefahren allgemeiner Auskühlung kann hier nicht weiter eingegangen werden (vgl dazu SCHODEL auf dem 5. neurovegetativen Symposium in Wien 1954)

## Literatur

### I Zusammenfassende Darstellungen

- BARBOUR H G The Heat Regulation mechanism of the body *Physiologic Rev* 1 295 (1921) — BIRK Untersuchungen über den Stoffwechsel des Kindes im Fieber Berlin Karger 1926 — DU BOIS E F Basal metabolism in health and disease 2 ed 368 Philadelphia

Lea & Febin, er 1927 — Fever and the Regulation of Body Temperatur Amer Lecture Series Springfield (Ill.) Thomas 1943

FREUND H. Pathol u. Pharmakol der Warmeregul. Handb. d. norm. u. pathol. Phys. 17. 80 (1926)

GRAFE E. Anomalien infolge Störungen in der Funktion der Zentralorgane in Pathol. Physiologie d. Gesamtstoff u. Kraftwechsels in der Ernährung des Menschen. München. Bergmann 1923 — Ergeb. d. Physiol. von ASHNER u. SPIRO. 1. II (1923) — Die nervöse Regulation des Stoffwechsels in OFFENHEIMER C. Handb. d. Biochem. 2. Aufl. Bd. IX. 1. 1927. Erg. Werk. III. 687 (1936) — Der Stoffwechsel bei den Störungen d. Warmeregulation im Fieber. Handb. d. norm. u. path. Physiol. 5. 83 (1928)

ISENSCHMID P. Physiol. d. Warmeregul. Handb. d. norm. u. path. Physiol. 1. 3 (1926)

KREHL L. Die Störungen der Warmeregulation und das Fieber in KREHL MARCHAND'sches Handb. d. allg. Pathol. II. 1. 1924

LIEBERMEISTER C. Handb. d. Pathol. u. Therap. d. Fiebers. Leipzig. Vogel 1895

MAASS TH. A. Stoffwechsel bei Hyperthermia Fieber in OFFENHEIMER Handb. d. Biochem. Ergänz. Werk. 248 (1936) — MEYER H. H. u. L. KREHL. Fieberreferate 30. Verh. dtch. Ges. inn. Med. 1913

PANSON H. W. and H. W. MAGOUN. The Hypothalamus. Erg. Physiol. 41. 56 (1939) —

FICHTER F. T. Fieber in OFFENHEIMER Handb. d. Biochem. 2. Aufl. S. 576 (1927)

THAUER R. D. Mechanismus der Warmeregulation. Erg. Physiol. 41. 607 (1939)

## II. Einarbeiten

ARONSOHN M. u. G. SACHS. Dtsch. med. Wschr. 1894. 832 — Pflügers Arch. 81. 232 (1885)

BARBOUR H. G. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 0. 1 (1912) — BAUER J. u.

HUNSTLE. Dtsch. Arch. klin. Med. 24. 53 (1879) — Best. Dtsch. Arch. klin. Med. 104. 94 (1911) — BOGENDORFER L. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 1. 4. 65 (1927) — Du Bois E. F. J. Amer. Med. Assoc. 30. (1921) — Amer. J. Med. Sci. 71. 361 (1926)

CAMPBELL HARPOOD ASH and HILL J. of Physiol. 50. 2. 9 (1911) — CLARK G. Temperature regulation in spinal cats. zit. bei S. W. PANSON and H. W. MAGOUN (Z.) 16. — CANNON P. P. u. Matarb. J. of Immun. 44. 107 (1921) 47. 133 (1923) — CANNON P. R. J. Amer. Diet. 0. 7. (1944) — COLEMAN W. and E. F. Du Bois. Arch. Int. Med. 1913. 887 —

COLEMAN W. J. Amer. Med. Assoc. 53. 1145 (1909) 63. 3. 9 (1927) — CONNOR O. J. of Physiol. 60. 287 (1919) — CURSCHMANN H. Der Unterleibstypus in NOTENAGEL Handb. d. inn. Med. Bd. I. 190

DONATH u. HELLIG. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 113. 101 (1910)

DICHELBECK H. Dtsch. Z. Nervenheilk. 69. 69. 3. 2 (1910)

FORSTER O. Jb. Psychiatr. 50. 1 (1913) — Verh. 46. Tag. Dtsch. Ges. inn. Med. 1934. 117

FREUND H. Dtsch. Arch. klin. Med. 106. 556 (1911) — FREUND H. u. F. MARCHAND. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 73. 276 (1913) — FREUND H. u. STRASSMANN. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 168. 12 (1912) — FREUND H. u. E. GRAFE. Dtsch. Arch. klin. Med. 1. 1. 36 (1916) — Pflügers Arch. 164. 1 (1917) — Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 0. 130. (1920) 93. 230 (1922) — FREUND H. u. LAUBENDER. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 99. 181 (1913) — FREUND H. u. M. JANSEN. Pflügers Arch. 90. 96 (1923) — FREUND H. Dtsch. med. Wschr. 19. 6. 1. 97 — FRIEDBERGER. Handb. d. spez. Pathol. u. Ther. von KRAUS. Bd. II. Teil (1918)

GESSARD C. Verh. dtch. Ges. inn. Med. 188. 107 — GESSLER H. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 98. 107 (1921) — Dtsch. Arch. klin. Med. 144. 188 (1914) — Pflügers Arch. 10. 376 (1910) — GESSLER H. u. K. HANSEN. Dtsch. Arch. klin. Med. 156. 352 (1927) — GOLDSTEIN K. Verh. 43. Kongr. inn. Med. 1911. 9 — GRAFE E. Dtsch. Arch. klin. Med. 101. 209 (1910) — Münch. med. Wschr. 1913. 11 — Über den heutigen Stand der physik. u. chem. Antipyrese. Ther. Monatshefte 1. 2 (1916) — Münch. med. Wschr. 19. 0. 1081. 1922. 8 — GRAFE E. u. E. GRUNTHAL. Klin. Wschr. IV. 9. 1013 — GRAHAM and POULTON. Quart. J. 8. 1911 — GREEN M. G. Proc. Soc. Exper. Biol. u. Med. 4. 603 (1911) — J. Clin. Endocrin. 10. 1. 59 (1925) — GRUNTHAL E. Z. Neur. 1. 0. 157 (1919) — Fortschr. Neur. 1. (1930) — GRUNTHAL E. N. MULHOLLAND u. F. STRIECK. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 14. 35 (1929)

HASHIMOTO. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 48. 370 (1911)

JOHNI T. in TOKOKU J. Exper. Med. 13. 100 u. 2. 4 (1919) — ISENSCHMID R. u. L. KREHL. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 0. 109 (1912) — VOYSECKUTZKY E. Pflügers Arch. 35. 78 (1937)

KARLUS u. KREIDL. Pflügers Arch. 179. 138 (1909) 130. 401 (1910) — KLEIN M. Med. Klin. 1926. 1476 — KRAUS F. Z. klin. Med. 19. 160 (1891) — Dtsch. Arch. klin. Med. 100. 13 (1916) — KREHL L. u. M. MATTHES. Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 30. 2. 2 (1890) 36. 437 (1895)

LABORIT L M bei W SCHÖDEL (1904) — LAUFMANN H L. *Profound accidental Hypothermia* Amer J Med Assoc 147 Nr 24 S 1201 (1911) — LAUTER S u JENKE Dtsch Arch klin Med 146 339 (1925) — IESCHCKY E Z exper Path u Ther 11 151 (1913) 19 58 (1918) — LESTER J S Mc. *Nutrition and Diet* 2 ed S 636 Philadelphia and London Saunders 1931 — VON LEYDEN P Dtsch Arch klin Med 7 578 (1890) — VON LEYDEN E u G KLEMPERER in J VON LEYDEN'S Handb d Ernährungsther u Diät 2 Aufl 2 3<sup>o</sup>2 (1904) — LIEBERMANN C Dtsch Arch klin Med 8 153 (1871) — LIVERSE u SCHMIDT Dtsch Arch klin Med 79 514 (1904) — LUSK G The elements of the Science of nutrition 4 ed Philadelphia and London Saunders 1928

MAGNIEZ H Mschr Kinderheilk 15 5 (1900) — MANNFELD u LUCAS Pflügers Arch 161 487 (1915) — MAY K Z Biol 36 1 (1894) — MEYER Verh dtsch Ges inn Med 1913 117 — MOPO L Mschr Kinderheilk 14 214 (1917) — MILLER P Mon h med Wschr 1917 Nr 32/33 — NASSAU E Zbl Kinderheilk 16 380 (1924) — NATHAN B Berl klin Wschr 1866 — Arch exper Path u Pharmacol 18 49 (1884)

PLAUT P Z Biol 76 163 (1924)

RAAB W Z exper Med 19 179 (1926) — ROLLAND A Dtsch Arch klin Med 10 440 (1912) — RUBNER M Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung Wien Deutsche 1902

SCHÖDEL W Referat auf dem 5 neuro vegetativen Symposium Wien (1904) — SHAFER, P A u W COLEMAN Arch Int Med 4 538 (1909) — SHERINGTON C S J of Physiol 68 405 (1924) — SIEDECK H u H HAÜSSLER Dtsch med Wschr 1901 1129 — STRIECK F u H I WILSON Dtsch Arch klin Med 157 173 (1927) — SCHUT BRAUERS Beitr Klin The 3 75 (1915) — TRAUER E Pflügers Arch 36 10 (1930) 39 483 (1937) — 5 neuro vegetatives Sympos in Wien 30 8 — 1 9 1904 — THOMSON Z physiol Chem 84 430 (1913) — TIGERSTEDT C Die Wärmeökonomie des Körpers in NAGELS Handb d Physiol 1 507 (1900)

UNVERICHT Verh dtsch Ges inn Med 188 107

VOGEL A Klinische Untersuchungen über den Typhus Erlangen 1860

VOGEL EYBERN Brauers Beitr Klin The 57 60 (1923)

VON WASSERNANN A u F KEYSER Wesen der Infektion in KOLLE WASSERNANN'S Handb 2 Aufl 2 611 (1913) — WERNERT H Über Temperatursteigerungen bei gesunden Menschen Inaugur Diss Heidelberg 1912 — Münch med Wschr 1913 1543 — VON WEIZSACKER V Verh 43 Congr inn Med 1931 13 — WERTHEIMER E Pflügers Arch 213 282 (1926) — WHITE A Proteinmetabolism in G ■ DUNCAN'S Diseases of metabolism 2 ed S ■ Philadelphia and London Saunders 1947

## 2 Pathologie und Klinik anderweitiger Anomalien des Gesamtstoffwechsels

Die nicht febrilen Veränderungen des Gesamtstoff- und Kraftstoffwechsel haben nicht nur theoretisches sondern vor allem auch ein sehr erhebliches praktisches Interesse. Insbesondere gilt das für die meist vorhandenen Steigerungen. Ihr Kenntnis ist für den Arzt besonders wichtig zur Feststellung des tatsächlichen Nahrungsbedarfes derartiger Kranker.

Unsere Kenntnisse von den Anomalien des Gesamtstoffwechsels stammen erst aus den letzten etwa 70 Jahren. Sie waren erst möglich als die früher nur mit großen Respiroapparaten und Respirocalorimetern arbeitende Physiologie einfache Apparate und Methoden für kurzfristige Untersuchungen auch bei Kranken schuf. Ich erwähne die Apparate von LUNZ, CEPFERT die heute kaum noch gebraucht werden von TISSOT mit denen hauptsächlich in Amerika gearbeitet wird von BENEDEKT KROGH der am einfachsten ist aber nur den Sauerstoffverbrauch bestimmen kann von KNIPPING u a (Naheres S 17—16). Alle diese Apparate gestatten nur kurzfristige Versuche und behindern durch Nasenklemme und Mundstück die Atmung. Aus den gefundenen Werten wird auf die S 16 angegebene Weise die Calorienproduktion pro 24 Std berechnet. So einfach die Methoden sind so erfordern sie doch um exakte Werte zu liefern ein Höchstmaß von Sorgfalt und Zuverlässigkeit sowohl der Untersuchenden wie der Untersuchten. Leider haben sie in den zahllosen Arbeiten nicht immer in ausreichendem Maße

bestanden so daß es oft schwer ist die Spreu vom Weizen zu trennen Kontrollversuche sind oft unerläßlich und vielfach scheitern die Untersuchungen an dem Verhalten der Kranken Für langfristige Versuche in Kästen die den ganzen besten und zuverlässigsten Resultate liefern stehen heute kaum noch Apparate in Deutschland meist nach dem JAKQUESSCHEN Prinzip gebaut zur Verfügung Die meisten sind durch Kriegseinwirkung ganz zerstört was leider auch für den von mir konstruierten Apparat in der Würzburger medizinischen Klinik gilt Die Zahl klinischer Arbeiten auf diesem Gebiete geht heute so hoch in die Hunderte hinauf daß sie kaum für einen einzelnen Forscher noch überschbar sind Hinsichtlich der wichtigsten Arbeiten bis 1921 sei auf GRAFFES Monographie (Z) bis 1928 auf GRAFFES Zusammenfassung und bis 1936 (Z) vor allem hinsichtlich der gewaltigen amerikanischen Literatur auf Du ROIS (L) ausgezeichnetes Buch über den Grundumsatz verwiesen

Ich kann an dieser Stelle nur die vor allem für den Arzt und sein diagnostisches und therapeutisches Handeln wichtigsten Resultate bringen Um klare und einfache Verhältnisse zu schaffen sollen nur die Krankheitszustände zur Besprechung kommen bei denen die Abweichungen der Calorienproduktion mindestens  $\pm 30\%$  von der Norm betragen und hier die Regel sind Tatsächlich gibt es keine Krankheit bei der nicht irgendein Autor einmal pathologische Werte festgestellt hat Das aber muß für unsere Zwecke unberücksichtigt bleiben zumal doch meist irgendwelche Versuchsfehler vorliegen Es wäre sehr erfreulich wenn es möglich wäre die Stoffwechselabweichungen nach tiefer liegenden genetischen Ursachen zu gruppieren aber leider gelingt das bisher noch nicht da nur bei den wenigsten Krankheiten die Gründe für das pathologische Verhalten sicher festgestellt werden konnten So bleibt nichts anderes übrig als die Verhältnisse bei den einzelnen Krankheitsgruppen kurz zu besprechen ohne daß es in meiner Absicht liegt die sonstigen Symptome der einzelnen Krankheiten abzuhandeln

### a) Erkrankungen der Inkretdrüsen

Am stärksten betroffen sind daher am wichtigsten ist die Gruppe der inkretorischen Erkrankungen insbesondere die Schilddrüse die auch am besten erforscht ist (vgl. darüber die letzten großen zusammenfassenden Darstellungen zuletzt von A. JOFFE, H. W. BAST und G. FAYCOVET 1935)

### a) Schilddrüsenerkrankungen

Schon 1893 vermutete THEODOR MÜLLER daß bei der angebildeten BASEDOWschen Krankheit eine Stoffwechselerkrankung vorliegen müsse Den Beweis für die Richtigkeit erbrachte aber erst 2 Jahre später MACCOWS LEVI der damals Assistent von C. von NOORDEN war und von diesem wie wenig bekannt ist zu diesen klinisch gewordenen Untersuchungen bei Schilddrüsenerkrankungen mit dem ZOLTZ GERFERTSCHEN Apparat veranlaßt wurde Die Ergebnisse einer z. T. sehr erheblichen Steigerung bei Hyperthyreoidismus und einer deutlichen Senkung bei Myxödem und Kretinismus waren eindeutig und sind immer wieder in vielen Tausenden von Fällen zahlloser Autoren bestätigt worden MACCOWS LEVI fand erstmals beim M. Basedow schon Störungen bis zu 75% BOOTHBY u. SANDFORD (Z) u. a. auch ich selbst haben mehrfache Werte über 100% festgestellt Es bestehen im allgemeinen sehr nahe Beziehungen zwischen Schwere der Krankheitsbildes und Ausmaß der Umsatzzerhöhung Vor allem liegt ein weitgehender Parallelismus zu Pulsfrequenz und Blutdruck vor so daß amerikanische und englische

Autoren (READ sowie GALT u. GALE) versucht haben auf Grund dieser beiden Großen mit empirischen Formeln die Grundumsatzgröße zu berechnen. Am einfachsten ist die Formel der englischen Autoren

$GU = \text{Pulsfrequenz} + \text{Pulsdruck (Amplitude} = \text{Maximaldruck} - \text{Minimaldruck}) - 111$   
 Wenn Kranke mit Hypertension und Herzleiden ausgeschlossen werden stimmen die Berechnungen mit solchen Formeln in einem hohen Prozentsatz bis  $+7\%$  mit den direkten Bestimmungen die stets vorzuziehen sind überein.

Sehr bald erhob sich die Frage nach der Brauchbarkeit der Grundumsatzbestimmungen für die Diagnose des M. Basedow.

Schon MAGNUS LEVI stellte fest daß der gewöhnliche Colloidkropf oder die einfache Adenom der Schilddrüse keine Stoffwechselsteigerungen aufweisen was diagnostisch in Zweifelsfällen schon sehr wichtig ist. Es besteht heute noch keine Einigkeit darüber ob man berechtigt ist Hyperthyreoidismus (Basedowoid oder formes frustes) und M. Basedow (Graves Disease) prinzipiell zu unterscheiden wie die meisten amerikanischen Autoren [BOOTHBY, PLUMMER, MEANS, DU BOIS (2) u. a.] es vorschlagen. Meiner Erachtens sind die Unterschiede wie Schwirren usw. so wenig wesentlich und inkonstant und die Übergänge so zahlreich daß eine scharfe Trennung nicht möglich ist auch pathologisch anatomisch gelingt das nicht. M. Basedow ist die stärkste Steigerung des Hyperthyreoidismus zur klassischen von BASEDOW und GRAVES beschriebenen Krankheit.

Daß der vollausgebildete nicht therapeutisch beeinflusste Basedow immer mit einer Stoffwechselsteigerung einhergeht darüber besteht Einigkeit. Umstritten sind nur die leichteren Fälle von Hyperthyreoidismus. Sieht man das viele Tausende von Fällen umfassende Material vor allem amerikanischer Autoren durch so findet man nur wenige Prozente in denen Stoffwechselsteigerungen über  $+15\%$  fehlen. Legt man nach VON FIFF u. JEDENSKI (1955) den minimalen Grundumsatz nach 0 M. LUNAL am Vorabend zugrunde so sind fast ausnahmslos Steigerungen vorhanden (vgl. dazu MARTINI).

Im allgemeinen darf man heute sagen daß sicher erhöhte Werte bei klinisch verdächtigen Schilddrüsenerkrankungen ohne sonstige Komplikationen mit Sicherheit für einen Hyperthyreoidismus sprechen es gibt sogar Fälle in denen die Stoffwechselsteigerung das einzige sichere Symptom des Hyperthyreoidismus ist. In jedem klinisch verdächtigen Falle spricht das Fehlen mit mindestens 90% Wahrscheinlichkeit gegen eine Überfunktion der Schilddrüse. Sollte man trotzdem an der klinischen Diagnose festhalten und eine meist in solchen Fällen vorliegende vasomotorische Neurose bei einfacher Struma ablehnen so ist in jedem Falle eingehend die Frage zu erörtern warum die Stoffwechselerhöhung ausblieb. In der Zeit allgemeiner Unterernährung in der die Grundumsatzwerte selbst bei Gesunden meist um  $-10$  bis  $15\%$  tiefer lagen als in normalen Zeiten spielte dieser Faktor auch beim Hyperthyreotiker eine erhebliche Rolle. Wie schon in Kapitel Unterernährung erwähnt ist die Zahl dieser Kranken und das Ausmaß der Umsatzsteigerung damals erheblich zurückgegangen. In anderen Fällen sind oft vorausgegangene Behandlungen mit Jod, Methylthiouracil, Röntgenbestrahlung und Operation die Ursache nicht mehr vorhandener Umsatzsteigerungen.

Unter den fast 1000 Hyperthyreoidismusfällen die ich im Frieden und im Kriege in zahlreichen Kliniken und Lazaretten gesehen habe sind es höchstens 50 bei denen eine sichere Überfunktion der Schilddrüsen eine Stoffwechselerhöhung ohne erklärbaren Grund vermissen ließ (weitere Auseinandersetzungen bei MÖLLER und MEANS). Eine Verfeinerung der Schilddrüsendiagnostik ist neuerdings durch die Anwendung des radioaktiven Jods möglich.

Aber nicht nur zu diagnostischen sondern auch zu prognostischen Zwecken sind die Grundumsatzbestimmungen bei Überfunktionszuständen der Schilddrüse sehr wertvoll.

Je höher die Umsatzsteigerung um so schwerer ist meist die Krankheit. In den relativ wenigen von mir beobachteten Fällen in denen die interne Behandlung versagte der Chirurg bei der Schwere des Allgemeinzustandes eine Radikaloperation ablehnte und nach relativ kurzer Zeit der Tod erfolgte waren die Operationen ganz besonders stark erhöht.

Es besteht kein Zweifel daß in etwa  $\frac{2}{3}$  der Fälle von Hyperthyreoidismus schon die interne Behandlung zum Ziele führt. Vielleicht ist der Prozentsatz heute noch dank der Entdeckung von Astruc das Thio Urazil und seine Derivate zur Verfügung stehen noch größer.

Gerade diese neue Therapie denachalgemeiner Ansicht (Lat. Zusammenstellung bei MEARS) einen außerordentlichen Fortschritt bedeutet ist z. Z. das wirksamste rein interne Mittel. In leichten Fällen mit einer Umwitzerhöhung bis etwa 30% bringt es in der Regel sehr befriedigende Erfolge auch in etwas schweren sollte man es versuchen. Die mittelschweren die meist mit einer GU Steigerung von 30—50% einhergehen eignen sich am besten für die Pontgentherapie die auch auf diesem Gebiete sehr Wertvolles leistet. Für die Operation kommen in E. heute nur noch die schweren Formen in Betracht in denen die rein interne und rothgenologische Therapie versagt hat. Sie sind meist durch Stoffwechselsteigerungen über 50% gekennzeichnet doch ist das Kriterium natürlich nicht der allein maßgebende Faktor für die Indikation. Entscheidend bleibt immer der Gesamtzustand des Kranken.

Auch für die Beurteilung des Erfolges therapeutischer Maßnahmen gibt die Verfolgung des Stoffwechsels einen sehr guten objektiven Maßstab. Normalisierung geht gewöhnlich wenn auch nicht immer mit Ausheilung oder weitgehendem Verschwinden der Beschwerden und anderen objektiven Symptomen mit häufiger Ausnahme des Exophthalmus einher.

Aber nicht nur der Grundumsatz ist beim Hyperthyreoidismus und M. Basedow verändert sondern es finden sich auch andere Stoffwechselanomalien. Die spezifisch dynamische Wirkung wiecht soweit man aus den wenigen Untersuchungen Schlüsse ziehen kann anscheinend nicht von der Norm ab dagegen ist der Nutzeffekt einer genau dosierten Arbeit wesentlich verschlechtert (BOOTHBY u. SANDIFORD (Z) THADDEUS). Der Calorienaufwand beträgt etwa das Doppelte der Norm.

Selbstverständlich ist auch der Eiweißumsatz erhöht aber die Verhältnisse liegen hier noch nicht genügend klar. Bei leichten Fällen von Hyperthyreoidismus läßt sich bei ausreichender Ernährung mit 10 g N leicht ein  $\frac{1}{2}$  Gleichgewicht mit größeren sogar ein  $\frac{1}{3}$  Ansatz erzielen. Je schwerer aber die Krankheit und je höher die Grundumsatzerhöhung um so schwieriger wird es meist ein  $\frac{1}{2}$  Gleichgewicht mit den Kranken nicht die nötigen Nahrungsmengen bewältigen können. Man hat daher in besonders schweren Fällen von M. Basedow ähnlich wie beim Fieber von einem toxischen Eiweißzerfall gesprochen. In einem solchen Falle der zu keiner zwingenden Grund vor. Leider läßt sich die entscheidende Prüfung der Abnutzungsquote bei diesen Kranken nicht durchführen denn die dazu nötige Überernährung mit Kohlenhydraten und Fetten stoß bei den Schwerkranken auf unüberwindliche Schwierigkeiten so daß der Tiefpunkt der  $\frac{1}{2}$  Auscheidung bisher nie erreicht wurde. In einem weniger schweren Falle von Hyperthyreoidismus sahен LAUTER u. JEVKE sogar mit 1.47 g N pro die Werte die etwas unter den Normzahlen lagen.

Auch der Kohlenhydratstoffwechsel ist alteriert. Die Blutzuckerwerte sind oft erhöht der Staubeffekt fällt positiv aus und auch ohne Zuckerbelastungen können

Glykosurien auftreten. Je schwerer die Krankheitsform, um so häufiger kommt dies vor. Auch Kombinationen mit echtem Diabetes sind nicht selten.

Von sonstigen Stoffwechselveränderungen sei noch die von SHAFER zuerst beschriebene Vermehrung des Kreatins, Verminderung des Kreatinins erwähnt. Befunde, die an die Muskeldystrophie erinnern und auf schwere Eingriffe in den Muskelstoffwechsel hindeuten. Mit der Besserung des klinischen Bildes verschwinden diese Abweichungen von der Norm.

Wie kommen nun alle diese schweren Veränderungen vor allem die starken Oxydationsstörungen zustande?

An Theorien hat es nicht gefehlt (Zusammenfassungen und Auseinandersetzungen vor allem bei CHVOSTECK, FALTA, WEANS, JAGIO u. FELLINGER sowie JONES). CHARCOT stellte in Frankreich die neurogene Theorie auf, die auch heute dort noch Anhänger hat. MOBIUS in Deutschland die thyreogene Theorie im Sinne einer Überfunktion. BLUM sprach von Dysfunktion der Schilddrüse. Die zeitweise lebhaft geführten Diskussionen haben heute nur noch historisches Interesse, da die Anschauungen von MOBIUS sich voll durchgesetzt haben. Seit KENDALL (1915) kennen wir die causa peccans auch chemisch genau (vgl. auch HARRINGTON). Ursache des Hyperthyreoidismus ist die Überproduktion von Thyroxin. Bewiesen ist das vor allem durch 2 Tatsachen. Erstens ist bei dieser Krankheit der Gehalt des Blutes an diesem Inkret gemessen an dem freien und organisch gebundenen Jod deutlich erhöht, im allgemeinen entsprechend der Schwere der Krankheit. Ferner führt Injektion von Thyroxin zu einer Stoffwechselsteigerung. Der normale Organismus enthält nach KENDALL und PLUMMER etwa 14 mg dieses Stoffes. PLUMMER u. BOOTHBY geben an, daß eine Änderung des Gehaltes um 1 mg je nach der Richtung eine Erhöhung oder Erniedrigung des Gesamtstoffwechsels von etwa 2% herbeiführt. Nach diesen Autoren steigern 2 mg i.v. beim Gesunden die Oxydationen um etwa 20–30%, 3 mg sogar um 50%, mit großer Regelmäßigkeit. Orale Darreichungen sind beim Gesunden ohne Effekt, wirken aber deutlich beim thyreopriven Kranken.

Die MOBIUSsche Theorie erfordert nach neueren Kenntnissen nur insofern eine Modifizierung, als die Ursache des Hyperthyreoidismus nicht immer primär in dieser Inkretdrüse gelegen ist, sondern oft in der Hypophyse, die in ihrem Vorderlappen ein thyreotropes Hormon liefert, das bei seiner Injektion die typischen Erscheinungen der Schilddrüsenüberfunktion auslöst. Auch von verschiedenen Stellen des Gehirns läßt sich wie vor allem französische Untersucher zeigten, ein Hyperthyreoidismus erzeugen, so daß in diesem Punkte die alte CHARCOTSche Theorie ihre Berechtigung hat.

Daß auch für den Menschen ähnliches gilt, zeigen die eigenartigen Fälle von psychisch ausgelostem Basedow, wie sie im Kriege beobachtet wurden. Schwerste, aliter seelische Schocks, durch Trommelfeuer, Verschüttungen usw. führten dazu, und in manchen Fällen gelang die Heilung durch Hypnose, wie vor allem der leider kürzlich verstorbene große Psychotherapeut MOHR<sup>1</sup> zeigte.

Im übrigen aber ist die Genese des Hyperthyreoidismus oft unklar. Manchmal sind Infektionen vorausgegangen. So können in seltenen Fällen encephalitische Prozesse im Hypothalamus dazu führen, was auf Grund experimenteller Versuche verständlich wird, zumal SCHITTENHELM u. EISEL eine Speicherung von Jod in den vegetativen Zwischenhirnzentren fanden. Allerdings sind diese Angaben von LOHR u. WILMANNs bestritten worden, und MARX in seiner ausgezeichneten Darstellung hat durchaus recht, wenn er betont, daß selbst eine nachgewiesene Speicherung kein Beweis für einen wirksamen Angriff des Metalls an dieser Stelle

<sup>1</sup> Mundliche Mitteilung.

ist Besonders der M Basedow im Klimakterium nach Kastration und nach einer Gravidität legen Störungen im gesamten endocrinen System nahe Eine Sonderform mit klarer Genese ist der sogenannte Jodbasedow d. h. das Auftreten von Hyperthyreoidismus nach unzuweckmäßiger Jodmedikamentation Die Empfindlichkeit der Schilddrüse gegenüber diesem Stoff ist aus unbekannten Gründen vielleicht infolge einer Konstitutionell z. T. auch lokal bedingten Minderwertigkeit dieser Organs außerordentlich verschieden

Die Unterfunktionskrankheiten der Schilddrüse sind das Myxödem und der Kretinismus Beide sind vor allem stoffwechselmäßig das völlige Negativ zum M Basedow Im klarsten liegen die Verhältnisse nicht zu weitgehender Schilddrüsenrektion Im Verhältnis zu der Häufigkeit des Hyperthyreoidismus sind die genannten Krankheiten sehr selten Die zuerst von MAQVETZ LEVI festgestellten Stoffwechselerkrankungen fehlen in ausgeprägten Fällen nie Sie können bis zu 50% betragen erreichen aber nie die hohe prozentuale Abweichung nach unten wie der M Basedow nach oben

Die spezifisch dynamische Wirkung ist normal oder etwas herabgesetzt Der Eiweißstoffwechsel beweist sich auf einem deutlich erniedrigten Niveau so daß in Petitionen schon bei Mengen eintreten die beim Normalen noch nicht einmal ein Gleichgewicht ermöglichen Im Gegensatz zum Gesunden läßt sich sogar bei mäßiger Unterernährung ein Gleichgewicht aufrechterhalten (VON BROMANN) Auch der Kohlenhydratstoffwechsel ist verlangsamt Die Blutzuckerwerte liegen meist tief die Toleranzgrenzen für Traubenzucker sehr hoch so daß sehr große Zuckermengen gegeben werden können ohne daß es zu starker Hyperglykämie und Glykosurie kommt Die Glykogen- und Fettbildung ist verstärkt Auch die Harnkreatinmengen sind gering

Der Arzt muß die Verminderung der Oxydationen auf der ganzen Linie kennen um die Kranken vor einer an und für sich normalen für diese selbst aber zu reichlichen Kost zu bewahren die leicht zu Fettsucht führt Besonders Interesse nach klinisch haben die im ganzen seltenen Formen von Myxödem die außer Mütigkeit leichten Ödemen Hypacidität und organischen Störungen überhaupt keine Symptome bieten Sie sind zuerst von HEITZMANN später von HILL und LIEBERMAN und dann in Amerika vor allem von WARRFORD (CASEY u. BLUMFELD) beschrieben worden Allein die letzteren Autoren haben 499 derartige Fälle zusammengestellt die meist unter der Flagge Hysterie Psychasthenie und Ischioneurose regelten In manchen Fällen mögen auch Stoffwechselstörungen aus anderen Gründen vorgelegen haben Entscheidend sind hier die Ergebnisse der Grundumsatzuntersuchungen und der Erfolg der Schilddrüsen-therapie

### 3) Hypophysenerkrankungen

Bei den engen Beziehungen zwischen Schilddrüse und Hypophysen überlappen sie es verständlich daß auch bei Krankheiten des letzteren Anomalien des Gesamtstoffwechsels vorkommen

Am längsten bekannt sind sie bei der Überfunktionskrankheit dieser Inseldrüse der Akromegalie Über ein besonders großes Material von 72 Fällen verfügte CUSHING u. DAVIDOFF In 3. Fällen betrug die Steigerungen des Grundumsatzes im Durchschnitt + 26% mit Spitzen in Einzelfällen bis zu + 61% In manchen Fällen Formen auch deutliche thyreotoxische Erscheinungen vorliegen BOOTHBY u. SANDFORD (2) sahen in ihren 30 Fällen 8mal Steigerungen über 20% Stoffwechselsteigerungen wenn auch weniger häufig und weniger stark finden sich auch bei M CUSHING bei dem bisophylen Vorderlappentumoren mit dem Zusammentreffen von Fettsucht Polylobuläre Hypertonie Hyperglykämie und



# Die Pathologie und Klinik des Gesamtstoffwechsels

Glykosemie sowie genitalen und osteoporotischen Störungen. Daneben gibt es auch einen primären Nebennierentypus. Die Unterfunktionskrankheiten des Hypophysenorderlappens sind hypophysäre Fettsucht und hypophysäre Kachexie. Beide gehen meist in schweren Fällen fast immer mit Grundumsatzsenkungen einher. Von 107 Fällen von Hypopituitarismus infolge noch ausführlicher die Rede sein. Von beiden Krankheiten wird später chromophilen Adenoms die Cushing u. DAVIDOFF sammeln konnten 146 mal der Grundumsatz zwischen  $-10$  bis  $-20\%$  21 mal zwischen  $-20$  und  $-30\%$  und nur 4 mal zwischen  $-30$  bis  $-30\%$ .

KRSTIC u. MITRUB fanden in der ganz überwiegenden Mehrzahl von Hypophysen Erkrankungen eine abnorm niedrige spezifisch dynamische Wirkung von Eiweißgaben und betrachteten dies als ein besonders wichtiges Kriterium für die Diagnose von Krankheiten dieses Organs. Ich habe mich von der Brauchbarkeit dieser Belastungsprobe nicht immer überzeugen können und in Amerika wurde sie als Diagnostikum vor allem von FOUTOY u. CUSHING an einem großen Material abgelehnt.

Der Einfluß von Hypophysenpräparaten ist häufiger untersucht, aber die Resultate sind sehr widerspruchsvoll. Zum Teil hängt das mit der Herkunft zusammen. Die ersten Untersucher BERGSTEIN u. FALTA fanden bei Pituitin aus Hinterlappen und Pars intermedia Steigerungen des GU bis maximal  $+20\%$  mit Vorderlappenpräparaten Herabsetzungen mit einem merkwürdigen Anstieg von RQ. Auch die zahlreichen späteren Untersuchungen (Lit. bei E. GRAFE (2) und DU BOIS (2)) machen das Bild nicht klarer, so daß weitere Ausführungen an dieser Stelle sich erübrigen. ACTH steigert den Sauerstoffverbrauch um  $20\%$  (Lit. bei A. JONES). Der Einfluß der Geschlechtsorgane und Keimdrüsenhormone unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen ist so geringfügig, daß eine Besprechung der vorliegenden Arbeiten unterbleiben kann. Soweit die Verhältnisse dieser Inkretdrüse für die Genese der Fettsucht von Bedeutung sind, wird später noch auf sie einzugehen sein (vgl. Fettsucht Kapitel).

## 7) Nebennierenerkrankungen

Die experimentellen Untersuchungen über den Einfluß des Adrenalsystems auf den Stoffwechsel sind seit GOLAKOWSKI voller Widersprüche selbst in den Händen der besten Untersucher wie AUB u. VITARB sowie WAPNE u. BAUMAN (Zusammenfassendes bei F. A. HARTMAN u. A. A. BROWELL und vor allem A. JONES (1955)). Neben deutlichen Herabsetzungen bis maximal  $-25\%$  nach Nebennierenektomie wurden auch Steigerungen in ähnlichem Ausmaße gefunden. Zur Erklärung bedarf es sehr komplizierter und umstrittener Deutungsversuche. Zuerden Besprechung an dieser Stelle verzichtet werden muß.

Insbesondere der Addison'schen Krankheit. Die Zahl der Untersuchungen bei dieser relativ sehr seltenen Erkrankung ist nur gering, aber alle Autoren von denen besonders LOFFLER, BOOTHBY u. SANDIFORD (2) sowie KOLMER erwähnt seien, stimmen darin überein, daß die Oxydationsgröße entweder normal oder mäßig herabgesetzt ist. KOEHLER der über ein großes Material von 63 Fällen verfügt, findet eine durchschnittliche Senkung von  $-17\%$  mit allerdings weitest Streuungen. Im ganzen sind die Werte um so niedriger, je fortgeschrittener die Erkrankung ist. Vereinzelt Steigerungen durften wohl durch die meist gleichzeitige Tuberkulose, die ja die Hauptursache der Addison'schen Krankheit ist, bedingt sein.

Adrenalininjektionen in mäßiger Dosis führen sowohl beim Tiere wie beim Menschen zu mäßigen meist rasch vorübergehenden Stoffwechselsteigerungen die manchmal von kompensatorischen Senkungen gefolgt sind Ursache der Erhöhung ist nach allgemeiner Ansicht eine Steigerung des allgemeinen vitalen Tonus die sich vor allem im Sympathicu gebiet auswirkt Die vermehrten Verbrennungen werden hauptsächlich mit Kohlenhydraten bestritten während der Eiweißumsatz der bei der flüchtigen Wirkung des Adrenalins nur schwierig zu untersuchen ist anscheinend im allgemeinen nicht verändert ist Allerdings sind auch hier die Angaben widerspruchsvoll

## b) Anomalien des Gesamtstoffwechsels bei afebrilen Blut und Drüsenkrankheiten

Das Blut des gesunden Menschen hat nur einen sehr geringen Sauerstoffverbrauch Nach WARBURG beträgt er in 15 Std nur 5% der im Blute enthaltenen O Menge Er ist bedingt durch die Atmung der weißen Blutkörperchen und der Blutplättchen während die roten Erythrocyten im stromenden Blute keine Oxydationen aufweisen Das ist erst dann der Fall wenn sie bei gewissen regenerativen Anämien noch kernhaltig oder sonst noch unreif sind (MORAWITZ u PRATT) Die Intensität des Stoffwechsels beim Lymphdrüsen system können wir noch nicht einmal ungefähr schätzen Für das Knochenmark berechnete J VON BRÉZA (unter GRAFE) im WARBURG'schen Apparat unter der Annahme von WETZEL daß dieses System 2% des Gesamtkörpergewichtes ausmacht beim Menschen 93% der Gesamtatmung Wahrscheinlich ist der Prozentsatz bei den erheblichen Mengen jugendlicher Zellen beträchtlich höher

Die meisten Blutkrankheiten gehen mit einem normalen Grundumsatz einher [Lit bei E GRAFE (Z) und DU BOIS (Z)] Es gilt dies besonders für die Chlorose die posthämorrhagischen und sonstigen sekundären Anämien

Eine sichere Ausnahme macht in der Regel wenn auch keineswegs immer die perniziöse Anämie vom Typus ADDISON BIRMER Hier sind Werte bis zu +40% (OURSCHEMANN u BACHMANN) gefunden Im allgemeinen sind die Zahlen um so höher je niedriger das Hämoglobin ist und es besteht ein Parallelismus zwischen Umsetzerhöhung und Regenerationsstärke (GRAFE MEYER u DU BOIS) Am deutlichsten zeigte das eine Kranke von mir die über ein Jahr fortlaufend beobachtet wurde Auf der Höhe einer Blutkrise waren die Oxydationen gegenüber der Norm um +37% (bis 1590—1639 Cal) gesteigert um dann mit zunehmender Erschöpfung des Knochenmarks einige Monate später bei annähernd gleichem Körpergewicht auf 1385 Cal einem immer noch etwas erhöhten Werte abzunehmen Große Bluttransfusionen können vorübergehend den erhöhten Umsatz herabsetzen Ausnahmslos geschieht das durch die moderne B<sub>12</sub> Therapie

Die spezifisch dynamische Wirkung der Nahrung ist bei der anämischen Stoffwechselsteigerung anscheinend normal dagegen leidet begreiflicherweise der Nutzeffekt bei der Muskelarbeit außerordentlich Die Ermüdung erfolgt sehr rasch und intensiv und die Sauerstoffschuld ist sehr groß Der Eiweißumsatz ist nicht verändert nur bei der Bothriocephalus latus Anämie scheint er nach POSEVQVIST etwas gesteigert zu sein was aber weniger auf die Anämie als auf die Wurmtoxine zurückzuführen ist

Ausgesprochen aplastische Anämien und echte unkomplizierte Panniculopathien sind merkwürdigerweise in W bis heute noch nicht hinsichtlich ihres Gesamtstoffwechsels untersucht Auch HEILMEYER u BEGEMANN machen in ihrer neuen umfassenden Darstellung der Blutkrankheiten keine Angaben darüber Vereinzelt zerstreute Versuche mögen nur entgangen sein

Auch das Gegenbild der perniziösen Anämie die Polycythämie (Vaquez Osler sche Krankheit) weist in etwa der Hälfte der etwa 150 in dieser Richtung untersuchten Fälle Grundumsatzerhöhungen auf die bis zu 50% (Topfer) betragen können. Es besteht dabei ein gewisser Parallelismus zur Anzahl der Erythrocyten und zur Milzgröße. Ersteres ist verständlich, ansehts der gegenüber der Norm gewaltsam gesteigerten Knochenmarkstätigkeit. Letzteres ist vor allem bei Kindern von Topfer beobachtet und schwer zu erklären da der Milz wenn überhaupt eher eine herabsetzende Funktion im Gesamtstoffwechsel zugeschrieben wird. Topfer denkt zur Erklärung an unbekannte toxische Einflüsse ohne dafür überzeugende Argumente vorbringen zu können.

Viel stärker als die Erkrankungen des erythrocytären Apparates pflegen die Krankheiten des leucocyten und reticulo endothelialen Systems den Gesamtumsatz zu erhöhen.

An erster Stelle steht hier die chronische Leukämie. Sie kann Steigerungen der Verbrennungen aufweisen die nicht hinter denen des schwersten Basedows zurück stehen. Pettevkofer u. Vorr (1869) sowie später Kraus u. Chvostek brachten die ersten Zahlen die sie merkwürdigerweise noch für normal hielten obwohl sie ganz einwandfrei erhöht waren. Zahlreiche spätere Untersucher besonders in Deutschland und Amerika (Lit. bei Grafe (Z) und Dr. Bois (Z)) fanden übereinstimmend in fast allen Fällen auch wenn kein Fieber und keine sonstigen Komplikationen vorlagen mehr oder weniger beträchtliche Steigerungen. Am größten war sie mit +125% bei einem 50jährigen Kranken eigener Beobachtung (Grafe) mit einer lymphoiden Leukämie und 920000 weißen Bluthörperchen. Es handelte sich um langfristige Untersuchungen in meinem großen Respirationsapparate. Unter dem Einflusse der Röntgenbestrahlung sanken die Leukocyten auf 200000. Die Steigerung des Grundumsatzes auf +50% ab. Es besteht also auch hier ein gewisser Parallelismus zwischen Anzahl der weißen Blutzellen und der Verbrennungen. Besonders deutlich geht das aus dem großen Material (26%) der Leukämie von Piddle u. Sturcis hervor.

Die Sauerstoffzehrung im Blute von schweren Leukämikern kann so groß sein daß sie wie in einem Falle von Grafe bereits 10% der Gesamtstoffwechselsteigerung ausmachte. Da immer nur ein kleiner Teil der gebildeten Zellen ins Blut kommt und gerade die besonders stark atmenden jungen Zellen zum größten Teile in ihren Bildungstätten zunächst verbleiben so wird die oft gewaltige Umsatzsteigerung verständlich ohne daß man zu unbekannten toxischen Faktoren seine Zuflucht zu nehmen braucht.

Die Kenntnis der Oxydationsgröße ist wichtig nicht nur für die Prognose sondern vor allem für die Therapie. Sie muß unbedingt bei der Nahrungszumessung für die Kranken berücksichtigt werden und gestattet fortlaufend die Kontrolle der angewandten Therapie auch von der Stoffwechselseite her. Daß die moderne Urethan- und Loss Therapie den gleichen senkenden Einfluß hat wie Röntgen und Radiumbestrahlung ist selbstverständlich.

Der dynamische Effekt der Nahrung ist ähnlich wie im Fieber herabgesetzt (Sturck u. Mulholland). Er tritt auch hier zu T in den Dienst der Stoffwechselsteigerung.

Der Eisenumsatz verhält sich trotz der gewaltigen Oxydation normal auch für die Kranken. Abnutzungsquote und das Minimum liegen nicht höher als bei Gesunden (Lauter u. Jenck dort auch die ältere Literatur).

Auch die akute Leukämie Pseudoleukämie die Lymphogranulomatose oder Hodgkinsche Krankheit gehen selbst in ihren afebrilen Stadien mit oft recht erheblichen (max 70%) Stoffwechselsteigerungen einher (Grafe (Z) Boothby u. Sandiford).

(Z) u a ] Ich erwähne sie an dieser Stelle als Drüsen- und Retikulumerkrankung obwohl ihre Genese noch unklar bzw. umstritten ist und sie dem Zugehörigen sowohl zu den Infektionskrankheiten wie den Tumoren in Betracht kommt.

Erfolgreiche Röntgen- und Chemotherapie setzen den erhöhten Stoffwechsel verteilungsgünstig vorübergehend wieder zur Norm herab.

### c) Anomalien des Gesamtstoffwechsels bei nichtinfektösen Lungen- und Kreislaufkrankheiten

Störungen der Oxydationen kommen bei den verschiedensten Lungen- und Herzleiden vor und können bei der Pneumonie sehr erhebliche Grade erreichen. Aber meist handelt es sich um fieberhafte und infektiöse Prozesse. Da diese aber bereits im Kapitel Fieber besprochen wurden können in diesem Abschnitt nur Krankheiten in Betracht kommen, bei denen Fieber und Infektion nicht vorliegen. Gibt es solche und gegebenenfalls unter welche Umstände?

Die Frage ist zu bejahen, aber nicht für einzelne Krankheiten, sondern nur für besonders schwere pathologische Zustände der verschiedensten Krankheiten. Bei den Lungenkrankheiten sind es die Dyspnoe bei Herzleiden, die Insuffizienz mit oder ohne stärkere Dyspnoe und bei den Kreislaufgefahren Formen von Blutdruckveränderungen.

Während also nichtinfektösen Krankheiten der Respirationsorgane normalen Grundumsatz aufrechterhalten kommt es nur bei Asthmaleiden im Anfall manchmal zu Störungen über 20%, was durch die vermehrte Beanspruchung der normalen und auxilliären Atemmuskeln und die meist vorhandene Unruhe solcher Kranken der strengen Grundumsatzbedingungen halb kaum einhalten können ohne weitere Erstdiagnose.

REABODI, WENTORTH u. BARKER fanden Beziehungen zwischen Ventrikularkapazität und Stoffwechselsteigerung, wobei die Ventrikularkapazität als ein guter Gradmesser für die Stärke der Dyspnoe dient. Je mehr sie sich verschlechtert, um so mehr erhöht sich der Basalstoffwechsel.

Das gleiche gilt vor allem für Herzkrankheiten. Entsprechend für die Störungen der Oxydation von zahllosen Autoren [Lit. u. d. eigene Versuche bei F. GRAFF (Z) und Dr. BOIS (Z)] im Durchschnitt mit  $+20\%$  bis  $+30\%$  bis maximal  $+50\%$  gefunden. Werden ist nicht die Art und Genese der Herzkrankheit, sondern nur der funktionelle Zustand des Herzens. Nur die ausgetragenen Stauungen vor allem im kleinen Kreislauf einleghende Herzinsuffizienz erhöht die Oxydation gleichwohl, sei es durch Klappenfehler, Myocardschaden oder Pericarditis. Bei den schweren Dyspnoe und Insuffizienz bedingt mit Kamentose oder operativ. BLUGART u. Mitarbeiter durch die Schilddrüsenentfernung machen so, kehren die erhöhten Werte wieder zur Norm zurück. GRÖLLIAN sowie BLUGART u. Mitarbeiter deckten auch interessante Beziehungen zwischen O<sub>2</sub>-Verbrauch und Geschwindigkeit des Blutstromes auf.

Was kommen die Stoffwechselstörungen zustande? Mehr sind Herz- und Atemarbeit gesteigert, aber das reicht zur Erklärung nicht aus. Die Beteiligung der Atmung am Stoffwechsel des Gesamtorganismus beträgt nach LILJESTRAND nur 1--3% für den Herzanteil bei normaler Schlagfolge werden in der Literatur (siehe A. LOEY und die Tabellen auf S. 1) 4--5% angegeben. Die Zahlen wachsen mit Steigerung der Herzfrequenz und der Druckerhöhung des Herzens. Nach Untersuchungen am isolierten Herzen (Lit. u. d. eigene Untersuchungen bei v. WEIZSACKER und BOINENKAMP) sind durch diese Faktoren aber nur eine Erhöhung der Gesamtverbrennungen von 1--10% bedingt. Deshalb müssen noch andere wichtige Momente vorhanden sein. Sie ergeben sich aus den wichtigsten

Versuchen von EPPINGER u. Mitarb. über das Versagen des Kreislaufs. Danach sind für die Oxydationserhöhungen weniger die quantitativen als die qualitativen Veränderungen im Muskelstoffwechsel maßgebend. Die Muskulatur des herzinsuffizienten Kranken arbeitet außerordentlich unökonomisch. Bei der verschlechterten Sauerstoffzufuhr verläuft der Stoffwechsel in der gesamten Körpermuskulatur pathologisch, was in dem erheblichen Anstieg der Milchsäure im Blute und einem sehr hohen Reparationssauerstoffbedarf (sogenannten *debt*) zum Ausdruck kommt. Die Ruhedyspnoe des Herzkranken ist daher im Prinzip der Dyspnoe des Gesunden nach schwerer erschöpfender Arbeit gleichzusetzen. Während aber im letzteren Falle in der Erholungsphase die Sauerstoffschuld getilgt wird, muß der Herzinsuffiziente sie weiterschleppen und kann sie nur auf einem wesentlich erhöhten Oxydationsniveau bis zu einem gewissen Grade abtragen. Eine weitere Steigerung ist nicht möglich, daher ist der schwer dekompensierte Herzkranke nicht in der Lage, irgendwelche Muskularbeit zu leisten. Selbst kleine Muskelbewegungen im Bett können die Dyspnoe ins Unerträgliche steigern.

Auch der *Eiweißumsatz* ist bei der Dyspnoe manchmal erhöht. SENATOR und FRANKEL hatten das schon sehr früh im Tierexperiment festgestellt, aber auch beim Menschen kann das, wie vor allem die Untersuchungen von PEABODY MEYER u. DU BOIS gezeigt haben, der Fall sein. Die Gründe für den dyspnoischen Eiweißzerfall sind noch nicht recht durchsichtig [Theorien und Diskussionen bei E. GRAFE (Z.) S. 272]. Wahrscheinlich ist die Anoxämie und der dadurch bedingte pathologische Ablauf des Stoffwechsels im Muskel die Hauptursache, wobei allerdings zu bedenken ist, daß eine starke Steigerung der normalen Muskel-tätigkeit im allgemeinen nicht zu einer Erhöhung des Eiweißumsatzes führt (vgl. CASPARI). Wohl aber ist das bei der Unterernährung der Fall, wie sie oft auch bei Herzinsuffizienzen vorliegt.

Qualitative Veränderungen tiefgreifender Art lassen sich weder im respiratorischen Quotienten noch calorimetrisch (PEABODY MEYER u. DU BOIS) fassen.

Sehr interessant ist, daß es auch bei Herzkranken zu *Stoffwechselsenkungen* in beträchtlichem Ausmaße kommen kann, nicht nur im Kreislaufkollaps, der aus naheliegenden Gründen nur sehr schwierig zu untersuchen ist, sondern auch bei Thrombosen des Coronararterien. MASTER hat über 75 derartige Fälle berichtet, bei denen der Grundumsatz auf — 20 bis — 30% sank, allerdings nur unter der Voraussetzung, daß eine Unterernährung von 800 Cal eingeleitet wurde. Da die niedrigen Werte schon nach kurzer Zeit von 1—3 Wochen beobachtet wurden, kommt der depressorische Faktor der Unterernährung allein kaum in Betracht, wenn auch mit Steigerung der Nahrungszufuhr die Oxydationen wieder zunehmen.

Für dieses merkwürdige Verhalten, das noch weiterer Nachprüfung bedarf, eine befriedigende Erklärung zu finden, ist sehr schwierig.

Schließlich können Kreislaufveränderungen auch unabhängig von Dyspnoe und Herzinsuffizienz zu Änderungen in den Oxydationen führen. Und zwar handelt es sich hier um Beziehungen zwischen *Blutdruck* und Grundumsatz. In 10—30% von Kranken mit unkomplizierter Hypertonie d. h. reinen nicht renalen essentiellen und arteriosclerotischen Blutdrucksteigerungen über etwa 180 mm Hg kommt es zu Stoffwechselsteigerungen über + 15%, nur selten über + 20%. Über ein besonders großes Material von 265 Fällen verfügen BOOTHBY u. SANDI-FORD (Z.) (dort auch die ältere Lit.).

Je höher die Blutdruckwerte, um so höher im allgemeinen der Grundumsatz, doch hegt kein strenger Parallelismus vor.

Auf der anderen Seite führt die unkomplizierte *Hypotension*, wie BAUER zuerst an einem großen Material von 21 Fällen feststellte, in der Regel zu Grundumsatzsenkung von — 7 bis — 30% (!) mit einem Durchschnittswerte von — 15%. Nur

6 Kranke hatten normale Werte. Auch hier waren gewisse Beziehungen zwischen den Starke der Erniedrigung beider Faktoren nachweisbar. Die Untersuchungen von BAUER sind auch darum von Interesse, weil sie zeigen, daß Stoffwechsel senkungen doch häufiger sind, als man früher annahm, und ihre Feststellung, da durch an diagnostischer Bedeutung verliert. Wie soll man diese merkwürdigen Einwirkungen des Blutdruckes auf den Grundumsatz erklären? BAUER möchte sie auf innersekretorische Vorgänge zurückführen und verweist dabei auf den M. Addison, bei dem sich auch oft Hypotonie und Umsatzsenkung kombinieren. Aber diese Hypothese versagt schon für die meisten Fälle von Unterdruck, erst recht aber bei den Hypertensionen. Änderungen in der Herzarbeit liegen zweifellos bei den Abweichungen vom normalen Blutdruck vor, aber wies schon vorher auseinander gesetzt, reichen sie nach unseren bisherigen Vorstellungen kaum zur Genese aus. Die bei der Hypertonie wahrscheinlich vermehrte bei Hypotonie verminderte Gewebedurchblutung kommt erst recht zur Klärung nicht in Betracht, weil die Gewebe in ihren Oxydationen weitgehend von dem O<sub>2</sub>-Angebot unabhängig sind.

So müssen wir vorläufig auf eine plausible Erklärung verzichten und weitere fortlaufende Untersuchungen im Einzelfall unter genauer Analyse der Herzleistungen in den einzelnen Phasen der Erkrankung anstellen.

#### d) Anomalien des Gesamtstoffwechsels bei Nierenkrankheiten

Die nicht sehr zahlreichen Untersuchungen der Oxydationen bei Nierenkranken ergeben ein ziemlich buntes Bild von pathologischen Auschlägen nach beiden Seiten. Vorwiegend handelt es sich um Steigerungen, wie vor allem amerikanische Forscher (Lit. und eigene Untersuchungen vor allem bei Du Bois (Z)) festgestellt haben.

Am häufigsten und stärksten bis +40% sind sie anscheinend bei der akuten Glomerulonephritis auch ohne Fieber (DURE). Da es sich hier mindestens in einem sehr großen Teil der Fälle um Infektionen handelt, so gehören sie streng genommen nicht hierher, sondern in das Kapitel über Fieber und Infektion. Beim Übergang der akuten Form in die subakute und chronische Glomerulonephritis können manchmal sogar Senkungen resultieren (DURE). Auch die eclamptische Nephropathie weist meist erhebliche Steigerungen auf (STAUDER u. PECKHAM).

Eine vermehrte Nierenarbeit kommt in den Oxydationen des Gesamtorganismus nicht sicher zum Ausdruck, obwohl beim isolierten Organ erhebliche Steigerungen vor allem nach Gaben von Kochsalz, Harnstoff, Phlorrhizin und Natriumsulfat erzielt werden können. Vereinzelt sind sie im Tierexperiment auch beim Gesamtorganismus zu fassen, aber nach TANGERS Untersuchungen ist es sehr fraglich, ob sie wirklich auf eine stark gesteigerte Nierentätigkeit zu beziehen sind, da sie auch beim nierenlosen Tiere auftreten. Durch schwere Nierenschädigungen infolge Verabfolgung von Schwermetallen oder Cantharidin und durch Setzung von Gefäßligaturen läßt sich im Tierexperiment eine Steigerung der Verbrennungen herbeiführen. Sobald es dann zur Anurie kommt, sinken die Zahlen auf subnormale Werte (CSERNA u. KELEMEY). Ähnlich ist das Verhalten nach Exstirpation der Nieren.

Die menschliche Uramie verhält sich außerordentlich verschieden. Neben leicht erhöhten Werten finden sich normale und deutlich erniedrigte, ohne daß diese Differenzen sich durch Verschiedenheiten der Genese oder des sonstigen klinischen Befundes erklären lassen. Nur gewisse zeitliche Beziehungen scheinen zu existieren, indem die Oxydationen um so niedriger ausfallen, je rascher hinterher der Tod eintritt.

Bei der *malignen Sklerose* werden ganz überwiegend zu T. sehr erhebliche bis + 50% ansteigende Oxydationserhöhungen gefunden (vgl. vor allem BROCKER u. KENPMANN). Im allgemeinen waren die Werte am höchsten, wenn die Hypertonie am stärksten war, doch bestand kein gesetzmäßiger Parallelismus. Das Geneseproblem ist hier im wesentlichen das gleiche, wie es für die nicht renalen Hypertensionen im vorigen Abschnitte erörtert wurde, doch ist es sehr wohl möglich, daß die weniger engen Beziehungen bei der renalen Form durch die Einwirkungen besonderer toxischer von den erkrankten Nieren gebildeter Stoffe (Nephroblastine, Penin usw.) bedingt sind.

Die 3. Gruppe der Nierenerkrankungen, die seltene *Nephrose*, geht mit normalen oder etwas erniedrigten Grundumsatzwerten einher (ERSTLICH, LINDNER, HILLES u. SRIKE).

Die Stoffwechselsteigerungen bei der akuten Glomerulonephritis können bei der Diät kaum berücksichtigt werden, da der sehr wirksamen Hunger- und Dursttherapie von VOLIARD zum mindesten im Anfange übergeordnete Bedeutung zukommt. Dagegen sollte man bei den malignen Sklerosen diesen Faktor, der den meisten Ärzten unbekannt ist, bei Diätverordnungen nicht so außer acht lassen wie es bisher meist geschieht.

### e) Anomalien des Gesamtstoffwechsels bei hepatolienalen Erkrankungen

Die ursprünglich auf ältere Angaben von BIERENS DE HAAN bei der Lebercirrhose zurück gehende Annahme, daß hepatolienale Erkrankungen den respiratorischen Gaswechsel nicht beeinflussen, ist nur zu T. richtig. Bei der gewöhnlichen Lebercirrhose sind selbst im Zustande der Hepatargie die Verbrennungen allerdings normal.

Anders ist das jedoch, sobald die Milz stärker beteiligt ist. So können bei splenomegalischen Lebercirrhosen M. Banti, W. Gaucher und leukämischen Myelosen mit Splenomegalie häufiger Umsatzserhöhungen bis maximal + 29,4% vorkommen (TOMKINS, BRITTON, DRINKER, GRAFE u. a.). Auch für den hämolytischen Icterus gilt das (LIEBERS, u. SCHWARZ). Die von TOMKINS u. Mitarbeitern gefundene Tatsache, daß Milzexstirpation die erhöhten Zahlen wieder auf die Norm reduziert, spricht für die Milz als Ursache der Stoffwechselsteigerungen. Da die normale Milz am Stoffwechsel des Gesamtorganismus nicht sicher faßbar beteiligt ist, so muß man annehmen, daß bei den genannten Krankheiten entweder ein enorm gesteigerter Stoffwechsel des sehr stark vergrößerten Organs vorliegt, oder aber, daß von ihm irgendwelche toxische, stoffwechselsteigernde Stoffe gebildet werden. Es fragt sich, ob die erstere Erklärung, die natürlich die einfachste wäre, ausreicht. Sie könnte das wohl nur bei ganz besonders großen Milztumoren. Da aber keineswegs ein Parallelismus zwischen Stoffwechselsteigerung und Milzgröße besteht, so muß mindestens für einen Teil der Fälle auch die 2. Möglichkeit in Betracht gezogen werden. Die Leber kommt als Ursache wohl kaum in Betracht, sie würde sich, wenn überhaupt, wahrscheinlich im entgegengesetzten Sinne auswirken.

Die dynamische Wirkung der Nahrung erscheint bei Lebererkrankungen, soweit bisher untersucht, im allgemeinen nicht verändert, doch können vereinzelt abnorm geringe Pealitionen vorkommen (AUB u. MEANS).

Veränderungen des Eiweißumsatzes lassen sich experimentell bei Lebervergiftungen (RETTIG u. a.) herbeiführen, sind aber bei hepatolienalen Erkrankungen des Menschen zum mindesten sehr selten. Abnorm hohe N-Verluste sind von älteren Autoren zwar verschiedentlich bei schwerem Ikterus M. Banti und akuter gelber Leberatrophie beschrieben, aber gleichzeitig bestand oft eine hochgradige Unterernährung, zumal in Anbetracht der vorhandenen Stoffwechselsteigerung. Nur

bei hämolytischem Ikterus wurden von Ueber und Effinger hin und wieder gesteigerte Eiweißumsätze festgestellt die nach Milzexstirpation wieder normal wurden. Alle übrigen neueren Autoren (Lit und eigene Untersuchungen bei SCHWENKER) fanden normales Verhalten.

### f) Anomalien des Gesamtstoffwechsels bei malignen Tumoren

Die vielleicht merkwürdigsten und rätselhaftesten Veränderungen der Oxydationen kommen bei malignen Tumoren vor (Zusammenfassendes über das Krebsproblem bei K. H. BAUER). Nachdem ältere Autoren in vereinzelten Fällen ungesicherte Ergebnisse hatten konnte WALLESTEINER (unter GRAFE) bei 34 nicht fiebernden nicht starker anämischen Carcinomatoßen in langfristigen Versuchen 21 mal Abweichungen von der Norm feststellen in 13 Fällen bestanden geringfügige Steigerungen in 4 erhebliche (bis zu 50%) und in 2 subnormale Versuche. Der höchste Wert wurde bei einem Schilddrüsenkrebs gefunden. Bemerkenswert war daß bei einem Magenkarzinom die Stoffwechselerhöhung nach der Exstirpation verschwand um nach Auftreten eines Pezidivs wieder neu aufzutreten. Auch BOOTHBY u. SANDIFORD (7) sahen in ihren sehr zahlreichen kurzfristigen Versuchen in 35% sichere Erhöhungen. Bei STRICK u. MULHOLLAND (unter GRAFE) gingen in 80% der Fälle die Werte über + 10 hinunter und es bestand ein deutlicher Parallelismus zwischen Schwere der Krankheit und Sauerstoffbedarf. Auch bei malignen Tumoren anderer Art wie Lymphosarkom (GRAFE) Melanosarkom (MASOV) konnten z. T. sehr erhebliche bis + 63% ansteigende Erhöhungen festgestellt werden so daß es keinem Zweifel unterliegen kann daß bei einem großen Teil der Kranken mit bösartigen Geschwulsten ein Sauerstoffbedarf Anämie und Fieber ein z. T. sehr erheblich gesteigerter Nahrungsbedarf vorliegt. Er wird zwar von den meisten appetitlos und Unruhe empfunden.

Woher kommen diese auffallenden Umsatzsteigerungen? Daß sie mit dem malignen Tumor in Beziehung stehen ist sicher denn sie verschwinden mit diesem gleichviel ob er durch Operation oder durch Strahlenbehandlung beseitigt wird. Zunächst konnte man daran denken daß das stark wuchernde pathologische Gewebe einen sehr starken Sauerstoffverbrauch besitzt.

Amerikanische und holländische Autoren (Lit bei E. GRAFE (2)) hatten das auch gefunden aber der sehr kompetente WARBURG hat das auf Grund von Untersuchungen mit seiner berühmten Apparatur für Gewebsschnittuntersuchungen bestritten. Möglich ist natürlich auch daß die verschiedenen Tiertumoren um die es sich meist handelte sich verschieden verhielten. Die Resultate bei intakten Tumortieren fielen wechselnd aus (CHRISTOLM, COHEN u. v. D. V. D. GRAFF). So blüht kaum eine andere Erklärung als die Annahme daß das Tumorgewebe Stoffe produziert die entweder peripher oder zentral einen starken Stoffwechselreiz ausüben. Waren die malignen Tumoren Infektionsreaktionen so wäre das in Analogie zu Fieber und Intoxikation einigermaßen verständlich aber vorläufig spricht alles mehr gegen als für eine solche Annahme. So redet man von toxischen Wirkungen wobei zu bedenken ist daß das Wort toxisch eine Erklärung ist sondern nur ein Verlegenheitsausdruck der unsere Unwissenheit verbergen soll. Erst wenn wir die Toxine kennen und mit ihnen die gewünschte Reaktionen auslösen können ist ein derartiges Stoffwechselproblem einer Lösung wirklich naher gebracht.

Die spezifische dynamische Wirkung von Eiweiß ist abnorm niedrig oder fehlt ganz ebenso wie im Fieber und bei der Leukämie (STRICK u. MULHOLLAND). Der Nutzeffekt der mechanischen Arbeit ist natürlich zumal in fortgeschrittenen Fällen sehr stark herabgesetzt.



Der N Umsatz bei malignen Tumoren ist seit den aufsehenerregenden Untersuchungen von MÜLLER und KLEMPERER über den toxischen Eiweißzerfall beim Carcinom vielfach untersucht. Heute ist davon wenig oder gar nichts mehr übrig geblieben, vor allem weil die Steigerungen der Verbrennungen bei solchen Kranken damals noch nicht bekannt waren und daher der Unterernährungsfaktor nicht genügend berücksichtigt werden konnte. Werden solche Kranke entsprechend ihrem erhöhten Calorienbedarf ausreichend ernährt, so verschwinden die starken Eiweißschmelzungen und ein N Gleichgewicht läßt sich auch auf einem niedrigen Niveau von etwa 10 g erzielen (WALLERSTEINER). Auch die *Abnutzungsquote* ist in der Regel normal (LAUTER = JENKE). Nur bei sehr stark zerfallenden, meist selbsternährenden Tumoren können ganz vereinzelt Ausnahmen vorkommen.

### g) Anomalien des Gesamtstoffwechsels bei psychischen Vorgängen

Nur der Vollständigkeit und des theoretischen Interesses wegen seien auch diese Dinge hier kurz behandelt.

Bis vor 50 Jahren wurde kaum einem Psychologen, Physiologen oder Arzte der Gedanke gekommen, daß auch seelische Vorgänge den Gesamtstoffwechsel verändern könnten. Überzeugt von der Unermüdbarkeit der Nervensubstanz schrieb man ihr keinen oder nur einen minimalen Stoffwechsel zu (z. B. BETHE und PERITZ). Diese irrige Ansicht mußte bald ins Wanken geraten, als man daranging, den *Gehirnstoffwechsel* zu bestimmen. Daß er erheblich sein muß, ging ja schon aus der reichen Gefäßversorgung hervor. Die Durchblutung ist sehr stark. Das Gehirn erhält nach GAIDA in 1 min das 1½-fache seines Volumens an Blut. Für die Stoffwechseluntersuchung liegt hier ein außerordentlich schwieriges methodisches Problem vor. Viele Autoren haben sich mit sehr verschiedenen Methoden darum bemüht, aber nur die wichtigsten Ergebnisse können hier mitgeteilt werden (Naheres und Diskussionen bei E. GRAFE).

Das Gehirn mit einem Durchschnittsgewicht von 1374 g beim Manne und 1244 g bei der Frau (ERNST) macht ungefähr 2% des Gesamtkörpergewichtes aus.

Das überlebende Frosch- und Warmbluterrückenmark hat nach WINTERSTEIN, SCAFFIDI-BASS u. a. einen 2—3-fach höheren Sauerstoffverbrauch als das Gesamttier. Ähnlich hoch liegen die Zahlen von WARBURG u. Mitarb. für die feinen Gewebeschnitte mit 0,2 cm<sup>3</sup>/min und 1 g Trockensubstanz und von ALEXANDER u. CSERNA mit 0,3 cm<sup>3</sup> durch Differenzbestimmungen im zu- und abfließenden Gehirnblut. Diese Werte entsprechen ungefähr denen der Leber, liegen über denen für die Muskulatur und unter den Zahlen für die Nieren. Vereinzelt gibt es in der Literatur auch niedrigere, aber weniger zuverlässige Angaben.

In der Narkose sinkt ebenso wie im Schlaf (BENEDICT und TALBOT) der Sauerstoffverbrauch stets ab (ALEXANDER u. CSERNA). Das gilt sogar für den Gesamtorganismus.

Viele Untersuchungen sind der theoretisch wie praktisch gleich wichtigen weitesten Kreise interessierenden Frage nach der Beeinflussung des Stoffwechsels durch *intensive geistige Arbeit* gewidmet. Nicht nur der Geistesarbeiter selbst, sondern auch viele Laien stehen auf dem Standpunkte, daß auch sie einen gegenüber der Norm vermehrten Nahrungsbedarf haben.

Wissenschaftlich lassen sich diese Behauptungen nicht stützen. Seit SPECK (1882) der in Selbstversuchen regelmäßige, wenn auch geringe, nicht über + 10% hinausgehende Werte fand, sind immer wieder vereinzelte Angaben über einen erhöhten O-Verbrauch bei sehr intensiver geistiger Tätigkeit (schwierige Rechenaufgaben, Examensarbeiten, Vorlesen schwerer Werke usw.) gemacht worden [Lit. bei BENEDICT und GRAFE (Z)]. In einzelnen Untersuchungen z. B. von KESTNER und

CHLOPIN gingen sie sogar in einzelnen Fällen auf  $+33$  bis  $+45.5\%$  in die Höhe aber gerade die exaktesten und zuverlässigsten Autoren und vor allem die Arbeiten zu dieser Frage von BENEDICT u. Frau sowie POSENERLUM PUCCA und J. JUNGBOED u. GRUTERNIK la. sen Steigerungen über  $5\%$  in den besten Versuchen vermissen so daß trotz mancher Widersprüche dieses Problem nur praktisch im negativen Sinne gelöst erscheint

Anders steht es mit dem Einflusse intensiver Gemutsbewegungen insbesondere starker seelischer Not auf die Oxydationen Es ist eine alte Laienbeobachtung daß Sorge zehrt daß seelische Depressionen zu Gewichtsverlusten führen Das ist auch unbestreitbar richtig es fragt sich nur inwieweit die oft bestehende Appetitlosigkeit daran beteiligt ist Eindeutiger lagen die Verhältnisse in einer zufälligen Beobachtung von GRAFE (Z) bei einem Kollegen der in einem langfristigen Stoffwechselversuche mit stets gleicher Ernährung sein Körpergewicht stets konstant hielt bis eine ihn aufs tiefste und nachhaltigste deprimierende Nachricht kam Das Ergebnis war ein Absinken des Gewichtes um  $2\text{ kg}$  obwohl die Nahrungsaufnahme völlig die gleiche blieb Diese eindrucksvolle Beobachtung war für GRAFE u. Mitarb. der Anlaß in Hypnoseversuchen den Einfluß intensiver Affekte insbesondere schwerer seelischer Depressionen zu untersuchen Die Suggestionen bestanden in Erkrankung an Magencarcinom Gehirntumor Erblindung Vermögensverlust Tod nächster Angehöriger usw. Schon in den Vorversuchen bei 2 Kandidaten der Medizin wurde in einem Falle stets eine Stoffwechselsteigerung von  $+6.4$  bis  $+12.3\%$  festgestellt (GRAFE u. TRAUMANN) In späteren 15 Doppelversuchen (GRAFE u. MAIER) fehlte nur 4mal eine Umsatzerhöhung im großen Respirationsapparate während die anderen Werte zwischen  $+12$  und  $+25.2\%$  la. sen Der Durchschnitt aller Depressionshypnosen betrug  $+7.6\%$  derjenige der Friendlyhypnose  $+4.1\%$  Dabei bestand keine nennenswerte Steigerung von Atmung und Pulsfrequenz so daß die Umsatzerhöhung wohl auf einen zentral nervösen vielleicht von dem von GRAFE u. Mitarb. gefundenen Zentrum für den Gesamtstoffwechsel ausgelöst und auf sympathischen Bahnen weitergeleiteten Reiz zurückzuführen ist vielleicht auch im Sinne der epirenalen Notfallsreaktion von CANNON wie AUB. es annimmt Über ähnliche Stoffwechseleffekte bei heftigen traurigen Affekten auch außerhalb der Hypnose haben amerikanische Autoren (DU BOIS (Z) LANDIS ROWLES u. PATRICK (bis  $34\%$ ) sowie BENEDICT) berichtet Besonders bemerkenswert und beweisend ist eine Beobachtung von BENEDICT an einem jungen gesunden Physiologen dessen fortlaufend bestimmter Grundumsatz stets normal war bis die Nachricht von einem tödlichen Automobilunfall eines nahen Angehörigen ihn traf Der Effekt war eine tale, anduernde lang sam absinkende O. Steigerung die am 2 Tag mit  $+11\%$  ihr Maximum erreichte Es kann also keinem Zweifel unterliegen daß sehr heftige Gemutsbewegungen vor allem depressiver Art bei vielen empfindlichen und leicht reagierenden Menschen maßige bis mittelstarke Gesamtumsatzsteigerungen auslösen können Besonders stark ist die Reaktion manchmal bei hyperthyreotischen Kranken (bis  $+270\%$ ) (Lit. bei SEGAL BINSWANGER u. Mitarb.)

Wie liegen nun die praktisch weit wichtigeren Verhältnisse bei funktionellen und organischen Gehirnerkrankungen?

Da ist zunächst festzustellen daß sonst normale und ausreichend ernährte Neurotiker (Neurasthenie Hysterie Angstneurose usw.) soweit bisher untersucht keine Umsatzanomalien erkennen lassen Ausnahmen im Sinne von Steigerungen scheinen nur bei schweren Angst- und Kriegsneurosen vorzukommen (ZIEGLER u. LEVINE) Bei der Epilepsie sind die Werte außerhalb der Anfälle normal (BORVSTEDT u. Mitarb. sowie DE CRIVIS) Nur DAMON u. LE GRAND fanden unter 300 Kranken in  $50\%$  Abweichungen die in  $2/3$  der Fälle Erniedrigung in  $1/3$  Erhöhung betrafen

In den selten unterzuchten Krampfanfällen kommt es natürlich stets zu mehr oder weniger starken Steigerungen, die zum großen Teil wie bei intensiver Muskelarbeit Gesunder sich in die Nachperiode abklingend fortsetzen.

Die Psychosen, die immer noch unzureichend untersucht und verhalten sich verschieden zu T, auch die gleichen Krankheiten in verschiedenen Stadien.

Bei der progressiven Paralyse wurden an fieberfreien Tagen entweder normale oder erniedrigte Werte gefunden (KAUFFMANN BORNESTEIN GRAFE u. a.). In einem Falle von KAUFFMANN betrug die Senkung der Stoffwechselsenkungen paralytischen Stupor von GRAFE — 20%. Fortlaufende Untersuchungen in den ersten Stadien fehlen in W noch Ursachen der gefundenen paralytischen Stupor. Herde im Zwischenhirn sind wir bisher nur unvollkommen unterrichtet (Lit. bei E. GRAFE).

Besonders bemerkenswert ist das Verhalten des Gesamtstoffwechsels bei Schizophrenie (Dementia praecox), da hier abnorm niedrige Zahlen in schweren Fällen die Regel sind (GRAFE BORNESTEIN KAUFFMANN SCHILL F. FISCHER u. a.). Bei 10 katatonischen Stuporen von GRAFE bestanden 4 mal Erniedrigungen bis — 31% in einem allerdings diagnostisch nicht ganz geklärten Falle sogar in langfristigen Kammersuchen — 39% einem Wert wie er sonst nur bei Myxödem vorkommt. Die Erniedrigung ist im allgemeinen um so stärker, je tiefer und reaktionsloser der Stupor ist. Es liegt nahe, die Ursache in der völligen seelischen Leere, die meist bei solchen Kranken von den Psychiatern angenommen wird und dem Fehlen jeder Großhirnreize auf die vegetativen Zentren im Zwischenhirn zu erblicken.

Auch bei Idioten ist der Grundumsatz manchmal erheblich erniedrigt (TALBOT). Die Untersuchungen beim manisch depressiven Irresein sind so spärlich (BORNESTEIN OMOROKOFF GRAFE ZECKEL u. POSTHUMUS), daß darüber kaum etwas ausgesagt werden kann. Die meisten Werte für den O<sub>2</sub>-Verbrauch auch im Stupor scheinen nicht von der Norm abzuweichen. Erhöhungen sind nur in einzelnen Fällen von ZECKEL u. POSTHUMUS beschrieben, wohl aber im depressiven Stadium Erniedrigungen wie in der russischen Dissertation von OMOROKOFF sowie von ZECKEL u. POSTHUMUS.

Überblickt man die bisherigen Untersuchungsergebnisse bei Psychosen, so sind häufige Senkungen einwandfrei festgestellt, im übrigen aber ist das bisherige Beobachtungsmaterial noch viel zu klein, um irgendwelche abschließende Schlüsse zu ziehen. Die Psychiater haben im allgemeinen kein besonderes Interesse an derartigen Untersuchungen und es muß zugegeben werden, daß sie methodisch meist sehr schwierig sind.

## Literatur

### I Zusammenfassende Darstellungen über das Gesamtgebiet (Z)

- BARKEW F. L. Endocrinology and metabolism 5 Bände New York und London 1921-25  
 — DU BOIS E. F. Basal metabolism in health and diseases 3 Aufl. Philadelphia Lea and Febiger 1936  
 — BOOTHBY W. M. and J. SANDFORD. Basal metabolic rate determinations Philadelphia and London 1930 und Physiologie des Gesamtstoff- und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen München Bergmann 1933 — 2 Die Pathologie des Gesamtstoffwechsels in Hdb. der normalen u. pathol. Physiologie Bd. 4 S. 260 (1933)  
 GRAFE L. I Pathologie des Gesamtstoff- und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen u. pathol. Physiologie Ernährung S. 63 Berlin Göttingen Heidelberg  
 LAKO K. u. O. F. PARKES R. SCHÖT. Die Ernährung S. 63 Philadelphia und London Saunders  
 Springer 1930 — LANG H. u. R. SCHÖT. Die Ernährung S. 63 Philadelphia und London Saunders  
 Springer 1930 — LUSK G. Science of nutrition 4 Aufl. Philadelphia und London Saunders  
 1928

OPPENHEIMER C Handb d Biochem 2 Aufl einschließl Kapitel bes Bd VI u VII  
Jena Fisch r 19 6—27 und Ergänzungswerk 3 Bd (1936)  
TERROINE E F u E ZUNZ Les metabolismes de la c Paris Pre se univ des France 1937

## II Arbeiten der Einzelgebiete

### Erkrankung n der Inkreidrus n

- ASTWOOD E W and others Endocrinology (Springfield Ill) 3 210 (1943) — AUS C  
FORMAN and BRIGT Amer J Physiol 61 340 (19 2)  
BANSI A W Krankheiten der Schilddrüse Hdb d inn Med 4 Aufl Bd VII S 457  
(19 3) — BERGMAN G v Z exper Path u Ther 5 43 (1909) — BERNSTEIN u FALTA  
Dtsch Arch klin Med 1 33 (1918) — BLUM F Vir hows Arch 189 (1899) — BOOTHBY  
L M Arch Int Med 56 136 (1935)  
CAREY and BLUMFIELD Minnes Med 16 396 (1933) — CHVOSTEK O M Ba edow und  
die Hyperthyreosen Encycl d klin Med Berlin Springer 1917 — CHWALLA P Die Über-  
funktion der Nebennieren Wien Bonn W Maudrich 1935 — CUSHING and DAVIDOFF  
Arch Int Med 39 3 (1917)  
EPPF A W u JEDSINKI Klin Wschr 194 317 — EPPINGER H Lehrb d inn r  
Med 11 Aufl 11 Bd 189 Berlin Springer 194  
FALTA W Die Erkrankungen der Blutdrüsen 2 Aufl Wien und Berlin Springer 1938 —  
FANCONI G Nebenschilddrüsen Hdb d inn Med 4 Aufl Bd VIII S 94 (1935) — FULTON  
and CUSHING Arch Int Med 50 649 (1935)  
GALE and GALE Lancet 1931 1281 — GOLTAKOWSKI zit nach JUSCHTSCHENKO  
Biochem Z 10 365 (1909)  
HARRINGTON The Thyroid Gland Its Chemistry and Physiology London Oxford  
Press 1933 — HAPTMAN F A and h 4 BROWNELL The adrenal Gland Philadelphia  
Lea and Febi er 1949 — HERTOGHE Die Polle der Schilddrüse bei Stillstand und  
Hemmung des Wachstums und d Entw lung und der chron gutartige Hypothyreoidismus  
deutsch v SPIEGELBERG München 1900 — HILL R B Calif Stat J Med 19 363 (1911)  
VON JAGO and FELLINGER Erkrank d Drüsen und inn Sekretion Wien 1937 —  
JONES A Klinische Endokrinologie Berlin Springer 1939 — JONES A Hdb d inn Med  
4 Aufl Bd VIII 1 Teil S 111 (19 5)  
KENDALL S C J Amer Med Assoc 64 904 (1915) — J of Biol Chem 43 149 (19 0)  
Industr Engin Chem 1 57 (1915) — KESTNER O LIEBESCHUTZ PLAUT u SCHRADOW  
Klin Wschr 19 1848 — KOHLER J Amer M d Assoc 31 1457 (19 8)  
LAUTER K u JENKE Dtsch Arch klin Med 146 323 (1915) — LIEBESCHUTZ P  
Med klin 1 8 8 — LOFFLER W Z klin M d 9 80 (1919) — LOHR u WILMANS  
Verh d ch Ges inn M d 93 (1937)  
MAGNUS LEVY A Br klin Wschr 159 Nr 30 — Z klin Med 31 69 (1891) — VON  
NOORDEN Hdb d Pathol d Stoffw 9 Aufl 2 Bd 3 Berlin Hirschwald 1907 — MARINE  
and BAUMANN Amer J Physiol 61 326 349 (19 3) — J Metab Res arch 1 1 777  
(19 3) — MARTINI I Dtsch med Wschr 193 1636 — MARX H Innere Sekretion Hdb  
d inn Med 3 Aufl Bd VI/ 8 1 (1941) — MEANS J H The thyroid and its diseases 2 ed  
Philadelphia London Montreal Lippincott 1948 — MOREBUS Die Basedows he Krankheit  
NOTHNAGELS Hdb 2 Aufl 2 (1906) — MÖLLER Acta med scand (Stockh.) Suppl 21  
1 (1917) — MÜLLER FR Dtsch Arch klin Med 133 (1933)  
PLUMMER H u and W M BOOTHBY Amer J Physiol 5, 99 (19 1) — PLUMMER  
H S J Amer Med Assoc 243 (1911) — Oxford Med rewritten 3 85 (1913)  
READ Arch Int M d 34 53 (1914)  
SCHITTENHELM A zit bei EPPINGER — SCHITTENHELM A u EISSLER Klin Wschr  
193 9 109 — Z exper Med 66 2 290 (1933) — SHAFFER Amer J Physiol 23 1  
(1908)  
THADDEUS Z klin Med 110 611 (1919) — TRENDLENBURG P Die Hormone  
Bd I (19 9) Band II (1934) Berlin Springer  
WARRFY Clifton M d Bull L 161 (19 9) — WINKLER A W Disorders of the  
Thyroid Gland in DUNCANS Diseases of metabolism 2 ed S 896 Philadelphia and London  
W B Saunders and Co 1947

### Anomal en des Gesamtstoffchs ls bei d ebril n Blut und Drüsenerkra lung n

- BRÉZA J v Arch exper Path u Pharmacol 11 940 (1916)  
CURSCHMANN H u BACHMANN Dtsch Arch klin Med 15 380 (19 6)  
GRAFE E Dtsch Arch klin Med 10 406 (1911) 114 148 (1915) — Klin Wschr 19 62

- HEILMEYER L u H BREGMANN Die Blutkrankheit in Hdb d inn Med 4 Aufl Bd 2 (1951)  
 KRAUS F u CHVOSTEK Wien med Wschr 1891 33 — Z klin Med 2<sup>o</sup> 449 (1897)  
 LAUTER O u JENKE Dtsch Arch klin Med 146 323 (1925)  
 MEYER u E DU BOIS Arch Int Med 17 903 (1916) — MORAWITZ P u J PRATT Munch med Wschr 1908 35 — Arch exper Path u Pharmacol 60 239 (1909)  
 PETTENKOEFER M u C VOIT Z Biol 5 319 (1869)  
 RIDDLE and STUBBS Arch Int Med 39 255 (1927) — ROSENQVIST N klin Med 49 193 (1923)  
 STRIECK F u N MULHOLLAND Dtsch Arch klin Med 16<sup>a</sup> (1923)  
 TOPPER Acta paediatr (Stockh) 16 189 (1933)  
 WARBURG O Z physiol Chem 59 112 (1909) — WETZEL Anat Anz 26 (1920)

*Anomalien des Gesamtstoffwechsels bei nichtinfektösen Lungen- und Kreislaufkrankheiten*

- BAUER H Verh dtsch Ges inn Med 8 148 (1927) — BLUMENGART LEVINE and BERLIN Arch Int Med 33 866 (1933) — BOHNENKAMP H Munch med Wschr 1917 175  
 CASPARI W OFFENH Hdb d Bioch 2 Aufl S 636 (1925)  
 EPPINGER H F KIRCH u H SCHWARZ Das Versagen des Kreislaufs Berlin Springer 1927  
 FRAENKEL A Virchows Arch 67 213 (1876)  
 GROLLMANN Amer J Physiol 89 366 (1929)  
 LILJESTRAND Skand Arch Physiol 33 199 (1918) — LOEWY A Stoffwechsel d Organe OFFENH Hdb d Bioch 2 Aufl Bd 6 69 (1924)  
 MASTER J Amer Med Assoc 103 337 (1933)  
 PEABODY MEYER and E DU BOIS Arch Int Med 17 980 (1916) — PEABODY WENT WORTH and BARKER Arch Int Med 20 468 (1917)  
 SENATOR H Virchows Arch 42 1 (1869) — Z Biol 50 163 (1908)  
 WEILSACKER V v Stoffwechsel u Wärmebildung d Herzens Hdb d norm u path Physiol 2 14 (1926)

*Anomalien des Gesamtstoffwechsels bei Nierenkrankheiten*

- BRÖCKER u KEMPMANN Munch med Wschr 1930 8  
 CSERNA OT u G KELEMEN Biochem Z 53 41 (1913)  
 DURE R Z exper Med 46 73 (1925)  
 EPSTEIN u LANDE Arch Int Med 30 563 (1922)  
 LINDER HILLER and D VAN SLYKE J Clin Invest 1 247 (1925)  
 STAUDER and PECKHAM Arch Int Med 25 241 (1920)  
 TANGL F Biochem Z 84 1 (1911) 53 36 (1913)

*Anomalien des Gesamtstoffwechsels bei hepatochenalen Erkrankungen*

- AUB J C u J H MEANS Arch Int Med 23 173 (1921)  
 BILRENS DE HAAN Über den Stoffwechsel bei der Lebercirrhose Inaug Diss Leyden ref Malys Jahrb 2, 583 (1897)  
 EPPINGER H u E RANZI Die hepatochenalen Erkrankungen Enzycolop d klin Med. Berlin Springer 1920  
 GRAFF E Dtsch Arch klin Med 139 354 (1920)  
 LIEBESVY u SCHWARZ Wien klin Wschr 1922 832  
 PETTIG K Arch exper Path u Pharmacol 76 345 (1914)  
 SCHWEINER Berl klin Wschr 1910 1199  
 TOMKINS E H H H BRITTINGHAM and C H DREYER Arch Int Med 23 44 (1919)  
 UMBER F Z klin Med 55 289 (1904) — Munch med Wschr 1912 Nr 27

*Anomalien des Gesamtstoffwechsels bei malignen Tumoren*

- BAUER K H Das Krebsproblem Einführung in die allgemeine Geschwulstlehre Berlin Göttingen Heidelberg Springer 1949  
 CHISHOLM P A J of Path 15 192 (1910) — COHNHEIM O u E VON DUNGERN Festschr d Lppend Krankenh. S 33 Hamburg Voos 1914  
 GRAFE E klin Wschr 1912 62  
 KLEMPERER O Z klin Med 16 510 (1839)

- LAUTER u JENCK Dtsch Arch klin Med 146 331 (1935)  
 MASON Canad Med Assoc 14 691 (1935) — MILLER F 7 klin Med 14 496 (1935)  
 STRICK F u H B MULLHOLLAND Dtsch Arch klin Med 14 141 (1935)  
 WALLENSTEINER E Dtsch Arch klin Med 116 145 (1914) — WARBURG O Pflüger  
 5 Kongr d r Ges fur Verh u Stoffwechselkrankheiten Verh 271 (1936)

### *Anomalien des Gesamtstoffwechsels bei psychischen Vorgängen*

- ALEXANDER F G u H CSERNA Biochem Z 53 100 (1913) — ALLEN J C J Amer Med  
 Assoc 9 9 (1922)  
 BASS Z Biol 14 161 (1923) — BENEDICT H G Carnegie Inst of Washington Publ  
 203 343 (1915) — BENEDICT F C u F BENEDICT Carnegie Inst of Washington Public  
 446 83 (1933) — BENEDICT F G Ann r J Physiol 110 521 (1933) — BETHE A All  
 gemeine Anatomie u Physiol des Nervensystems Leipzig 1903 — BORSTEN A Mischr  
 Psychiatr 96 393 (1908) — BORNSTEIN A u STROMANN Arch f Psychiatr 47 104 (1910)  
 CANNON Bodily Changes in Pain Hunger Fear and Rage New York Appleton 1910 —  
 CHLOPICKY u OKUNIEWSKA Arch f Hyg 91 317 (1934) — CRISTO W DE Z Neur 90 18  
 (1921)  
 DAMON A and LE GRAND Arch of Neur 25 (1933)  
 EBERT P Pathol Anat herg von L ASCHOFF Z 305 (1919)  
 FISCHEK S Klin Wochr 13 1957 — Z Neur 147 (1933)  
 GAYDA Arch di Enol 12 23 (1914) — GRAPE E Dtsch Arch klin Med 10 15  
 (1911) — Der Stoffwechsel bei psychischen Erkrankungen Hdb d norm u path Phys u  
 490 (1938) — GRAPE E u O TRAFMAN Z Neur Orig 6<sup>o</sup> 37 (1930) — GRAPE F u  
 H MAIER Z Neur Orig 4 247 (1923) — GRAPE E u F GRUTHAL Klin Wochr 19 3  
 1013 — GRUTHAL E u MULLHOLLAND L F STRICK (unter GRAPE) Arch exper Path u  
 Pharmacol 14 30 (1939)  
 JENCKLOED J u B W GRUTHERNIK Nederl Tijdschr Geneesk 1943 16  
 KAUFMAN M Beitrage zur Path d Stoffw bei Psychosen 2 T Jena Fischer 1910 —  
 KESKNER O u H W KWIPIKO Klin Wochr 19 1353  
 LANDIS Amer J Physiol 14 199 (1920)  
 OMOROKOFF Der Stoffwechsel bei manisch depressivem Irresein Dissert Petersburg 1909  
 PERITY I Die Bioch d Zentralnervens, OPPENHEIMERS Hdb d Bioch 2 Aufl (1909) —  
 Erkrank. d. Nervensystems 4 147 (1910) — Ergänz. Bl 3 266 (1936) — PRUCA A Piv  
 Pat ol 83 92 (1937)  
 ROSE LUTY Arbeit physiologie 6 14 (1930) — POWLES and PATRICK J Exper  
 Physiol 1 847 (1934)  
 S AFFIDI V Biochem Z 24 94 (1910) — SCHILL E Z Neur 6 262 (1921) — SCHUL  
 BINGWANGER and STROESS Arch Int Med 41 804 (1923) — SPECK Arch exper  
 Path u Pharmacol 10 61 (1935)  
 TALBOT F B Physiologie Rev 5 47 (1930) — Amer J Dis Childr 14 39 (1919)  
 WARBURG O A POEVER u L NEUKLEIN Biochem Z 1 309 (1934) — WINTERSTEIN  
 H Münch. med. Wochr 1914 1312  
 ZIEGLER and LEVINE Amer J Med Sci 109 68 (1923) — ZIEGLER u POSTHUMUS  
 Schw 12 Arch Neur 23 (1934)

## II Die Erkrankungen des Fettstoffwechsels

Wenn man bedenkt wie enorm kompliziert der Aufbau und Abbau und Umbau der Fette ist wieviel Stadien dabei durchlaufen werden müssen und welche Zahl von Fermenten Vitaminen Hormonen und Nerveneinflüssen notwendig sind um den normalen Ablauf des Stoffwechsels auf diesem Gebiete zu garantieren so ist man erstaunt daß es nur so wenige Fettumatzkrankheiten gibt und diese z T sehr selten sind Sie beschränken sich auf die Fettsucht die sehr viel seltenere Mager sucht und die ganz besonders seltenen Lipodosen Während die Fettleibigkeit eine wohl definierte leicht erkennbare Krankheit ist stellt die Magersucht einen eigenartigen Sonderfall der allgemeinen Magerkeit dar Die Lipodosen schließlich sind Speicherkrankheiten einzelner normaler Lipide

In allen Fällen handelt es sich fast ausschließlich um quantitative Abweichungen von der Norm nicht etwa wie bei Diabetes mellitus um tiefgreifende qualitative Störungen

## 1 Entleerendes

### a) Anatomie und Physiologie des Fettgewebes

Das *Fettgewebe* ist eine besondere Form des aus dem Mesoderm Mesenchym sich entwickelnden Bindegewebes. Im 4. Embryonalmonate treten hier in einzelnen Zellen die ersten feinen Fettkörnchen auf. Sie vergrößern und vermehren sich und schmelzen dann zu Fett Tropfen zusammen. Der Kern rückt dabei an die Peripherie und die Bindegewebszelle wird damit zur Fettzelle. Das Fettgewebe ist sehr inert und beteiligt sich selbst bei Krankheiten außer Über- und Unterernährung höchstens ausnahmsweise an dem Allgemeingeschehen im Organismus, obwohl es reich an Wanderzellen ist. Der Fettkörper der abgemagerten Ratte verliert rasch an Fett. Werden seine leeren Fettzellen transplantiert, so können sich besonders in der Bauchwand große lipomartige Wucherungen bilden, die bis zum 500fachen des Transplantates betragen können (HAUSBERGER). Fett kommt aber nicht nur im eigentlichen Fettgewebe sondern fein verteilt in Körnchen und Tropfenform in den Zellen fast aller anderen Körpergewebe vor, besonders in drüsigen Organen, vor allem der Leber selbst in Muskulatur und Knorpelzellen sowie Leukozyten.

Die von einer Membran umschlossene Fettzelle ist reich mit Capillaren und Nervenfasern (STORR) versorgt und steht damit in nächster Beziehung und Abhängigkeit sowohl vom Gefäß wie vom Nervensystem.

Die nervöse Versorgung geschieht durch vegetative Nerven. Wie das geschieht ist noch sehr umstritten. BOEKE, REIFF, SUTHER PLASMAN und vor allem STORR nehmen ein feinstes neurofibrilläres Netzwerk, ein sogenanntes Terminal Reticulum an, das die Zellen der Erfolgsorgane oft wie ein Schleier umhüllt und häufig mit zarten Ausläufern in das Plasma der versorgten Zellen hinein versenkt ist. Infolgedessen kann von einer scharfen Trennung zwischen Bindegewebe und Nervensystem keine Rede sein, beide Gewebsarten scheinen in der Grundsubstanz des Bindegewebes kontinuierlich ineinander überzufließen (STORR).

Ob dieses Terminalreticulum tatsächlich aus feinen Nervenfasern besteht ist aber noch sehr fraglich. Dagegen spricht daß es auch mit der Silbercarbonatmethode von Pío HORTEGA, die keine Nervenfasern färbt, zur Darstellung kommt und andererseits mit der CAJALSchen Methode, die nur Nervenfasern färbt, nicht gefunden wird (NOVIKOW). Auch H. HERZOG lehnt auf Grund neuester Arbeiten von DE CASTRO u. a. (Lit. bei HERZOG) in einer 1948 erschienenen Arbeit die nervöse Natur des Terminalreticulum ab.

Der Streit der Histologen ist für den Kliniker nur von untergeordnetem Interesse. Für uns genügt es zu wissen, daß das Fettgewebe reichlich mit vegetativen Nerven versorgt ist.

Die Fettklumpen oder Fettverbände des sogenannten weißen Fettes bestehen aus Konglomeraten dieser stark lichtbrechenden weißlich gelben Fettzellen. Sie machen die Hauptmasse des Körperfettes aus und sind in kleineren oder größeren Anhäufungen vor allem im Unterhautgewebe, im Netz, am Darm, um die Nieren, im Mediastinum, um die serösen Häute, in den Augenhöhlen, im Gesicht und im Knochenmark abgelagert. Das sogenannte braune Fett aus braunlichen, mehrfach gekammerten Zellen findet sich meist scharfer abgegrenzt, vor allem in der Nachbarschaft des Magendarmkanals und mancher großen Gefäße. Bei Fettschwund schrumpfen entweder die Zellen unter Verlust ihres Inhaltes oder sie

behalten unter Aufnahme einer serösen Flüssigkeit ihr Volumen wie wir es vor allem bei erfolgreichen Entfettungskuren sehen. Auch entzündliche Atrophien infolge von Neubildungen von der Zellmembran aus sind beschrieben worden.

Das neugeborene Kind hat sowohl subcutan wie retroperitoneal ein gutes Fettpolster, das in den ersten Lebensjahren zum großen Teil verschwindet. Um das 10. Lebensjahr stellt sich dann allmählich am ausgesprochensten beim Mädchen die für den Erwachsenen charakteristische starke Fettablagerung an Gesäß, Hüften, Oberschenkeln und Bauch ein. Sie ist bei der Frau schon normalerweise stärker entwickelt als beim Manne und hat auch eine stärkere Neigung sich zu vergrößern.

Nach Vorr macht das Fettgewebe beim normalgestellten gesunden Manne 18% des Körpergewichtes aus. BIRSCHOFF gibt Schwankungen zwischen 14—25%, an. Neueste Analysen von KEIS u. BROZEK (1953) finden als Durchschnitt 14%, wobei die Zahlen mit dem Alter ansteigen: bei Männern von 9,9% im 21. Lebensjahre auf 20,2% im 50. Jahre; die entsprechenden Zahlen bei Frauen sind 26,1 bis 39,5%. Bei den genannten Zahlen handelt es sich nicht etwa um reines Fett. Die Werte dafür liegen viel tiefer. Das Fettgewebe enthält aber stets Wasser in wechselnden Mengen. CLOFF gibt 30% Wassergehalt des Fettes an. Diese Zahl ist wohl zu hoch. BOZFNRAD (unter MORITZ) fand für seine 21 Fälle die bis auf 4 nur Frauen betrafen Schwankungen in den weiten Grenzen von 7—46%. SCHIRMER sogar von 5—71%. Mittelwerte waren für Magerer 28,2% für Fette 13,2%. Als Durchschnitt kann man für den gesunden, normal großen und normal gebauten Menschen wohl etwa 20% rechnen, während der Gesamtorganismus etwa 60—70% Wasser enthält. Bestimmungen der Fettmenge im Einzelfalle etwa über das spezifische Gewicht sind sehr schwierig und ungenau.

Fettstoff- und Fettverteilung sind bei den einzelnen Völkern und Rassen sehr verschieden und hängen z. T. auch von der jeweiligen Mode und dem herrschenden Schönheitsideal ab. Bekannt ist der Fettreichtum der Hottentottenfrauen. Auch die Lebensalter sind von Einfluß. Mit zunehmendem Alter nimmt bei vielen Menschen, besonders bei Frauen, die Fettablagerung zu, während andere und die meisten Tiere abmagern, so daß immer wieder der Verdacht auf ein beginnendes Carcinom auftaucht. Diese Gewichtsabnahme ist angesichts der ankündenden allgemeinen Leistungsfähigkeit eine sehr günstige Selbststeuerung des Organismus.

Das Fett hat im Körper 4 große Aufgaben zu erfüllen: 1. Energie zu entwickeln, 2. Vorratssubstanz zu sein, 3. Stütze und Polster zu liefern und 4. Wärmeschutz zu geben. Für die 1. Aufgabe ist es wegen seines hohen Brennwertes von 9,3 Cal pro 1 g besonders geeignet. Schon 50 g genügen um etwa ein Viertel des gesamten Kalorienbedarfs beim normalen Menschen zu decken.

Der Kalorienvorrat im Fettgewebe ist sehr beträchtlich. GLATZEL [(Z) S. 45.] hat auf Grund der oben genannten Zahlen von VORR berechnet, daß rund 80000 Cal in den Fetthüllen für Notzeiten zur Verfügung stehen. Das entspricht dem Gesamtbedarf eines Menschen von 70 kg für etwa einen Monat.

In vielen Stellen, die dem Druck besonders ausgesetzt sind wie Gesäß, Handflächen und Fußsohlen, z. T. auch Bewegenden der Gelenke oder Organe, die zum Schutze gegen Zug besonderer Isolierung bedürfen wie Nieren und Darms, ist es besonders reichlich vertreten. Wie wichtig es da ist, zeigt sich oft erst in Zeiten des Schwindens wie beim ren mobilis und der Enterophtose.

Für den Wärmeschutz, den es der gesamten Körperoberfläche verleiht, ist Fett besonders geeignet, wegen seiner schlechten Wärmeleitfähigkeit, die 3mal so schlecht ist wie die des Wassers. Sie steigt allerdings mit dem Wassergehalt und der Stärke der Durchblutung. Variationen, die für die physikalische Wärmeregulation von Bedeutung sind. Die spezifische Wärme des Fettgewebes ist merkwürdigerweise größer als diejenige des reinen Fettes.



## Die Erkrankungen des Fettstoffwechsels

### b) Der normale Fettstoffwechsel

Chemisch zerfallen wie schon früher angeführt die Fette in Neutralfette, Wachse und Lipide. Die mittlere Gruppe scheidet für den Menschen und fast alle Säugetiere aus. Die Neutralfette sind Glycerinester höherer Fettsäuren vor allem solche mit gerader Zahl der Kohlenstoffketten wie Stearinsäure ( $C_{18}H_{36}O_2$ ), Palmitinsäure ( $C_{16}H_{32}O_2$ ) und Oleinsäure ( $C_{18}H_{34}O_2$ ). Die letztere ist ebenso wie Linolsäure ( $C_{18}H_{32}O_2$ ) mit zwei Doppelbindungen die Linolensäure ( $C_{18}H_{32}O_2$ ) dreifach ungesättigt. Auch ein Drittel der gesättigten Fettsäuren kommen im Körper vor oder lassen sich nach Verflutierung einlagern. Nach HUNTRETT sind alle Kettensäuren die mehr als ein Drittel der gesättigten Fettsäuren bilden in jedem Triglyceridmolekül enthalten. Von den Lipiden wird am besten erst im Zusammenhang mit ihren Speicherformen den Lipidosen die Rede sein.

Zum kleinsten Teil im Magen hauptsächlich aber im Darme erfolgt die Zerlegung der Neutralfette durch Lipasen in Glycerin und Fettsäuren. Die Verbindungen mit Gallensäuren wie schon FRIEDLÄNDER [Lit. bei H. LADD (2) S. 255] feststellte ermöglicht ihre Aufspaltung durch die Darmwand. Diese bisher allgemein akzeptierte Auffassung erfährt aber durch neuere Untersuchungen mindestens einen heftigen Einschnitt, denn mit DEUTERIKUS werden muß das Fatale nicht nur bei komplettem Gallenabschluß voll resorbiert. Das Fatale enthält nichts auch davon so daß angenommen werden muß daß dies von der Darmwand auch geschehen wird (SCHROEDER u. Mitarb.). SHAPIRO RITTEMEYER in der Darmwand erfolgt wie bei den Kohlenhydraten wahrscheinlich ein Phosphorylierung Glycerolphosphorsäure (VENZEL u. Mitarb. u. a.). Dafür spricht das gleichzeitige Ansteigen von Fett und Phosphat im Blut bei Fettverdauung ferner die Phosphatbildung unter Verwendung von  $P_{46}$  in der Darmwand (CHAIKOFF u. SILVERSTEIN). Wahrscheinlich sind Phosphatide sogar eine wichtige Transportform der Neutralfette. Wichtiger als die noch unstrittene Phosphorylierung scheint für die Resorption die Bildung feinsten Emulsionen zu sein, die dann sogar emulgiertes Paraffin resorbiert werden kann (FRAZER u. Mitarb.) sicher aber unaufgespaltenes Fett.

Die Transportwege sind ausschließlich die mesenterialen Lymphbahnen die in den Ductus thoracicus einmünden. Neuere Isotopenversuche haben das mit Sicherheit erwiesen. Am Ductus endo erst erfolgt der Eintritt ins Blut so daß auch die Leber erst indirekt Fett zugeführt erhält [Lit. bei H. LADD (2)]. Der Resorptionsverlust beträgt bei mittleren Mengen und normaler Gallenfließ etwas 10% Fett findet sich im Kot auch bei fettreicher Ernährung in Mengen von 3 g und mehr (HEFFKE). Es stammt wohl z. T. aus der Galle z. T. aus der Sekretion von Darmdrüsen. Der Fettgehalt des Blutes beträgt nachtern für das Gesamtfett 0,5–0,7 mg % für Neutralfett etwa die Hälfte. Je nach Menge des Nahrungsfettes kommt es zu Steigerungen bis 0,8% bzw. für das Neutralfett sogar von 0,60 mg % Stets sind bei den Steigerungen die gewöhnlich nach 2 Std einsetzen nach 3–6 Std ihren Höhepunkt erreichen und nach 8–20 Std abgeklungen sind auch die Lipide beteiligt.

Gleichzeitig steigt auch die Serumlipase an und merkwürdigerweise auch der Blutzucker was als Argument für die Zuckerbildung aus Fett zum mindesten der Glyzerinkomponente verstanden wird. Die Ablagerung erfolgt in den Depots des Fettgewebes für ungesättigte Fett säuren leichter als für gesättigte und für niedrigere erst nach Synthese zu höheren. Die Aktivität des Fettgewebes ist so groß und so weitgehend unabhängig von der

Fettzufuhr daß SCHÖNHEIMER u. Mitarb. mit der Deuteriummethode bei einer Kost die nur 1% Fett enthält von dieser kleinen Menge mehr als 47% in den Fettdepots nachweisen konnten. Nur ein sehr kleiner Teil des Nahrungsfettes geht in die Leber. Der Fettgehalt steht hier in umgekehrtem Verhältnis zum Glykogengehalt. Nur bei der Mast von Gansen kann er manchmal bis zu 50% hinaufgetrieben werden. Da wo wir beim Menschen größere Mengen von Fett in der Leber finden handelt es sich fast stets um Transportfett aus den Fettdepots bei sinkendem Glykogengehalt.

Die Fettzellen enthalten außer Neutralfetten und Lipoiden die zum Auf- und Abbau wichtigsten Fermente wie Lipasen, Dehydrasen, welche gesättigte Fett-säuren in ungesättigte verwandeln, Phosphorylasen für die Glykogenbildung aus Zucker über den Coriester Phosphatasen, Oxydasen und glykolytische Fermente sowie Carotinoide (ZSCHWEISER) was für die Bedeutung des Vitamins A für die Fettbildung vielleicht auch Fettverbrennung spricht.

Fettbildner sind auch die Kohlenhydrate und Eiweiß und zwar ganz vorwiegend im Fettgewebe selbst. Es sind das Prozesse die offenbar dauernd vor sich gehen wenn Überschüsse an diesen Nährstoffen zur Resorption kommen. Besonders gut das für die Kohlenhydrate. Es ist sehr interessant daß DE WITT STRETER jr. u. Mitarb. fanden daß schweres Wasser (Deuterium) das in verfütterte Kohlenhydrate eingebaut war bei einer eben ausreichenden Kohlenhydratkost bei Ratten nur zu 3% im Glykogen aber zu 30% im Fett sich nachweisen ließ. Der Rest war oxydiert worden.

Die Stärke der Umwandlung der Kohlenhydrate in Fette läßt sich aus der Höhe des RQ (respiratorischer Quotient  $\frac{CO_2}{O_2}$ ) erschließen. Da die ersteren erheblich mehr  $O_2$  enthalten als die letzteren so muß der Quotient über 1.0 den Wert reiner Kohlenhydratverbrennung ansteigen. Bei der Mastung von Tieren besonders Gansen wurden Werte von 1.38 (BLEIBTREY) bis 1.54 (WIKAZUCHOWSKI LEVO) besonders Menschen bis 1.20 (GRAFE) gefunden. 1 l  $CO_2$  oberhalb eines P.Q. von 1.0 entspricht 0.803 Cal 1 g  $CO_2$  Überschuß einer Fettbildung von 0.99 g (LUSK). Fügt man diese Berechnung in die Bestimmung der errechneten Calorienproduktion ein so decken sich indirekte und direkte Calorien innerhalb der Fehlerquellen völlig. Auch unterhalb eines Nichterweißquotienten von 1.0 finden bei Kohlenhydratreicher Nahrung Fettbildungen aus Zucker statt. Sie sind aber anscheinend so geringfügig daß sie durch Vergleich der direkten und indirekten Calorimetrie nicht sicher gefaßt werden können.

Unter der Annahme daß aus 9 Molekulan Glucose 2 Molekulan Stearinsäure entstehen können hat WLODOWSKI LEVY folgende Umwandlungsgleichung aufgestellt:

$$282.5 \text{ g Glucose} = 100 \text{ g Fett} + 48 \text{ l g } H_2O + 14 \text{ g } H_2 + 13.3 \text{ g } CO_2$$

Eine ähnliche von BLEIBTREY die LUSK etwas umgestaltete mit 2.006 g Zucker wurde schon S. 11 erwähnt. Beide weichen nur um 12.5 g voneinander ab und es ist schwer zu sagen welches die exaktere ist. Der Umwandlungsprozeß verläuft exotherm mit einem Wärmeverlust von 4.2% des k.h. Brennwertes (LUSK).

Während unveränderter Zucker im Fettgewebe nur in kleinen Mengen nachzuweisen ist kann sich bei starker Überernährung mit Kohlenhydraten beim Tiere die Stapelform des Glykogen in recht beträchtlichen Mengen dort an sammeln [zahlreiche Untersuchungen z.B. bei GLATZEL (2)]. Daneben sind auch Brenztraubensäure und Acetaldehyd mit ihren C Ketten gefunden worden (WERTHEIMER HOFFMANN) d.h. gegenwärtig merkwürdigerweise nie Fettsäuren mit  $C_{14}$  C Atomen. Die gespeicherten Glykogenmengen sind nicht notwendig Bildungs-material für Fette sondern können auch Depot für die Bedürfnisse des k.h.

hydratstoffwechsels wie in der Leber sein die ihren Glykogengehalt nicht über 18% (SCHÖNDORFF) hinaussteigern kann das Gesamttier nicht über 37% (SCHÖNDORFF) der Muskel vermag Glykogen in nennenswerten Mengen (über 1—2%) überhaupt nicht zu speichern

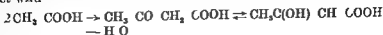
Fett kann auch aus Eiweiß gebildet werden PFLUGK u. v. hatten das früher im Gegensatz zu VOIT u. PETTENKÖFER geleugnet Da die Zuckerbildung aus Eiweiß ebenso wie die Fettbildung aus Zucker schon lange bewiesen war so mußte ja auch eine Fettbildung aus Eiweiß möglich sein Ob es dazu tatsächlich kommt ist seit PETTENKÖFER u. VOIT die sogar das abgelagerte Fett in erster Linie auf das Nahrungseiweiß zurückführten viel diskutiert worden [Lit. bei LUSK und JOST (Z)] Der sichere Beweis gelang erst LUSK u. Mitarb. durch direkte und indirekte Calorimetrie bei Fütterung enormer Eiweißmengen (1200 g Fleisch bei einem Hunde von 10 kg Gewicht) Dabei stieg P. Q. von dem Eiweißwert von 0.802 auf 0.842 was nur zu 40—50% durch Zuckerbildung aus Eiweiß bedingt war Es fragte sich nur ob dabei immer der indirekte Weg über das Kohlenhydrat vom Organismus beschritten wird oder ob eine direkte Bildung, möglich ist Diese Frage ist auch heute noch nicht spruchreif wenn auch verschiedene Wege theoretisch möglich sind Sicher ist daß anscheinend nur solche Aminosäuren nach ihrer Desaminierung in Fett übergeben können die wie Glykylol oder Alanin Cystein u. a. Zuckerbildner sind Die Letzten für deren Umwandlung auch Wege denkbar waren können es höchstwahrscheinlich nicht Die Jodzahl des abgelagerten Fettes nach starker Eiweißfütterung ist die gleiche wie bei Kohlenhydratüberernährung Der Umbau der Aminosäuren zu Fettsäuren und Glycerin geschieht nach Desaminierung über die entsprechenden Ketosäuren Die hier eingeschlagenen Wege sind je nach der Art der Aminosäuren ganz verschieden und z. T. noch ungeklärt Was darüber bekannt ist oder sich vermuten läßt berichten JOST (Z) und KUHN u. (Z) sowie LANG (Z)

**Verteilung** Fette finden sich nicht nur im Fettgewebe und in der Leber sondern überall im Organismus vielleicht sogar in jeder Zelle Sicher gilt das für die Lipide Bei der schweren Löslichkeit der Fette ist das erstaunlich aber es wird ermöglicht durch Übergang in hydrophile Phosphatide und vielleicht Cerebroside sowie Komplexbildungen mit Eiweiß Im Serumweiß sind solche Protein Lipide Komplexe durch MACHEBOEUF nachgewiesen Begünstigt wird die Fettverteilung weiter durch lipotrope Substanzen wie Cholin Methionin und Inosit vielleicht auch durch das Lipocain des Pankreas von EILERT u. DRAGSTEDT

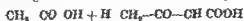
Neueste Isotopenversuche mit Isotopem  $N^{15}$  und  $P^3$  ergaben daß Cholin die Überführung der Leberfette in die Transportform der cholinhaltigen Phospholipide beschleunigt (DE WITT STETTEN u. Mitarb. sowie CHAIKOFF u. Mitarb.)

Auch andere neuere Isotopenversuche sprechen dafür daß tatsächlich die Phosphatide die Transportform der Fettsäuren sind (CHAIKOFF u. Mitarb.)

Die hochmolekularen Fettsäuren können aber auch abgesehen von Kohlenhydraten und Aminosäuren sogar aus Essigsäure durch Kondensation gebildet werden PITTEBERG u. BLOCH verfütterten isotope Essigsäure  $CH_3C^{13}OOH$  und fanden sie alternierend  $CH_3C^{13}H$   $CH_2C^{13}H$  =  $CHC^{13}OOH$  im Fett wie der Die Methylgruppe eines Essigsäuremoleküls hat sich also mit der Carbonylgruppe des benachbarten Essigsäuremoleküls zur Fettsäure kondensiert Es handelt sich dabei nicht um eine Aldolkondensation sondern um eine Art CLAISEN Kondensation bei der zunächst Acetessigsäure oder deren Enolformel gebildet wird



Durch die  $\beta$  Ketogruppe wird die Methylgruppe aktiviert indem durch H O Austritt 1 Molekül Essigsäure sich mit 1 Molekül Acetessigsäure verbindet



Durch weitere Kondensation wird dann die Kette an dem dem Carboxyl abgekehrten Ende um jedesmal 2 weitere Glieder verlängert HAUNOWITZ spricht in seinem zusammenfassenden Bericht nicht mit Unrecht von einer umgelährten  $\beta$  Oxydation Da nach SCHÖNHEIMER u RITTBAUER aus Palmitinsäure auch Stearinsäure entstehen kann und Laurin und Myristinsäure ( $\text{C}_{12}$  u  $\text{C}_{14}$ ) sich in Palmitin und Stearinsäure umwandeln können so sind Fettsäureentstehung und Fettsäureumbau im Organismus dauernd in Fluß und es bildet sich je nach den Bedürfnissen des Organismus am wertvollsten Perceve und Calorienstoff ein sehr zweckmäßiges labiles Gleichgewicht heraus Selbst bei starker Inhibition werden noch Fettsäuren gebildet (STRÖM) Die einfachen ungesättigten im Körper neugebildeten Fettsäuren wie Ölsäure entstehen aus den gesättigten durch Dehydrierung (STRÖM u Mitarb) Doppelt und mehrfach ungesättigte Fettsäuren (Linolsäure Linolensäure Arachidonsäure usw) können im Körper nicht gebildet werden und müssen daher in der Nahrung zugeführt werden wenigstens bei Tieren Ihre Bedeutung beim Menschen ist noch nicht genügend bekannt

Auch Brenztraubensäure kann nach vorheriger oxydativer Decarboxylierung Ausgangsmaterial für eine Fettsäuresynthese sein Immer scheint dieser Weg bei der Bildung von Fett aus A. beschritten zu werden

Es scheint daß jede Körperzelle die Fettsäuresynthese vollziehen kann In starkem Maße tun das Leber und Darmschleimhaut Auch die Synthese in der Lunge ist recht erheblich (G LORJAN u M L BEECHERMAN)

Die Einschmelzung des Fettgewebes ist auf zweierlei Wegen möglich entweder durch Abtransport oder durch Verbrennung in loco Letzteres geschieht wohl nur in höchst geringem Umfang da die Fettzellen nur eine minimale Menge von Mitochondrien besitzen und daher im Warburgschen Apparate nur  $\frac{1}{100}$  des  $\text{O}_2$  Verbrauchs des Muskels oder  $\frac{1}{100}$  derjenigen der Leber besitzen (FUSKA ÖSTERMEIER) Fettarme Zellen atmen natürlich viel intensiver Da ihr RQ bei 0.75 liegt ist eine gewisse Fettverbrennung wohl sicher Ebenso scheint die Fettzelle über die dazu erforderlichen Fermente zu verfügen

Das Fett wird mobilisiert wenn es aus energetischen Gründen benötigt wird vor allem bei Hunger und Unterernährung und vielleicht auch physiologisch in den letzten Nachtestunden

Wie das Signal zur Mobilisierung gegeben wird ob durch Hypoglykämie oder hormonal oder zentralnervös ist vorläufig noch ungeklärt Die erste Möglichkeit hat m. E. die geringste Wahrscheinlichkeit da Hypoglykämien im allgemeinen nicht von Hyperlipämien begleitet werden Der erste Schritt zum Abtransport ist wahrscheinlich die Aktivierung der Phosphatase der Fettgewebezellen da heute allgemein angenommen wird daß nur phosphorylierte Fette transportfähig sind Der 2. Akt ist der Anstieg des Bluffettes eine alimentäre Hyperlipämie in umgekehrter Stromrichtung wie nach reichlicher Fettzufuhr Auf das Vorkommen und die Bedeutung einer Hyperlipämie sonst kann hier nicht eingegangen werden (vgl dazu die Zusammenfassung von M BLANK)

Hauptzielsetzung ist auf dem Umweg über die Lungen und durch die A. hepatica die Leber Nach MERTEVS u REIN sollen sogar 20% der Oxydationen in den Lungen erfolgen können Wohl jede Körperzelle kann in kleinen Mengen Fett verbrennen oder umwandeln sicher gibt es wohl eine Fettverbrennung in Muskulatur Magen

darmwand Niere und Hoden Zum Teil mag dabei wie im Muskel der Weg über intermediäre Kohlenhydratbildung besprochen werden

**Abbau der Fette** Das Schicksal der einen Komponente der Fette des Glycerins ist noch weitgehend ungeklärt Sicher geht es z. T. über Glucose in Glykogen über wie der Diabetiker zeigt Bei Leberdurchblutung mit Glycerin entsteht Milchsäure Die Zwischenprodukte beider Wege sind vorläufig noch unbekannt bzw. umstritten

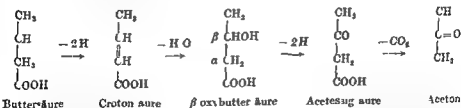
LEATHES u. HAPBLEY hatten 1909 angenommen daß die erste Vorbereitung des Fettsäureabbaues in der Leber in einer Einlagerung von Doppelbindungen bestünde Diese sogenannte Desaturationstheorie wurde früher fast allgemein akzeptiert läßt sich aber heute nicht mehr aufrechterhalten (vgl. dazu KUHNAV(Z)) Sehr wohl aber ist es möglich daß der  $\beta$  Oxydation eine Dehydrierung in  $\alpha$ - $\beta$  Stellung mit Doppelbindung in dieser Stelle vorausgeht

Als Hauptabbauweg ist heute die berühmte  $\beta$  Oxydation von KLOPP (1904) sichergestellt Nach dieser heute allgemein anerkannten Theorie setzt die Oxydation am  $\beta$  Kohlenstoffatom (vgl. bestehende Formel) ein und kürzt damit die



Ketten um 2 Glieder so daß die um 2 C Atomeärmere Fettsäure entsteht Ein neuer Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme konnte durch die Isotopenmethode erbracht werden indem aus Deuteriumstearinsäure in die schwere Wasser eingebaut war im Körper die um 2 C Atomeärmere Deuterium Palmitinsäure entsteht (R. SCHÖNHEIMER u. PITTENBERG) Ebenso entsteht nach A. BERNHARD u. E. VISCHER aus Deuteriumbeliensäure ( $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_2$ ) im Körperfett Deuteriumstearinsäure ( $\text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_2$ ) Palmitinsäure ( $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2$ ) und Myristinsäure ( $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{O}_2$ ) Die Kürzung der Kette geht dann weiter bei den Fettsäuren mit gerader Zahl von C Atomen bis zu Essigsäure bei denen mit ungeraden Zahlen wahrscheinlich bis zur Propionsäure Das war auch im Prinzip das Ergebnis die EMBDEN mit der Durchstromung der überlebenden Leber gewann Setzte er der Durchstromungsflußigkeit normale Fettsäuren von der Buttersäure bis zur Caprinsäure also mit 4 bis 10 C Gliedern zu so entstand aus denen mit gerader Anzahl Aceton aus denen mit ungerader Propionsäure

Für die Buttersäure verläuft dabei nach den bisherigen Vorstellungen der Abbauweg nach folgenden Formeln (vgl. LEVCHARTZ)

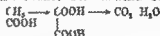


Da aber Verfütterung der  $\text{C}_4$  Säure mit Isotopem  $\text{C}^{13}$  nur in der Carboxylgruppe zu Acetessigsäure führt die  $\text{C}^{13}$  zu etwa gleichen Teilen sowohl in der Keto- wie in der Carboxylgruppe enthält muß man annehmen daß die Acetessigsäure durch Kondensation von 2 Molekülen Essigsäure oder anderer C-Substanz entsteht (WERNHOUSE u. Mitarb.)

Nach diesen neuen Befunden wurde die Ketonkörperbildung nur ein Seitenweg des Fettsaurabbaues sein, der nur beim Diabetiker Bedeutung gewinnt. Die Ketogenese soll daher erst dort näher besprochen werden. Immerhin finden sich auch beim Normalen zumal nach Fettfütterung stets Ketonkörper im Blut.

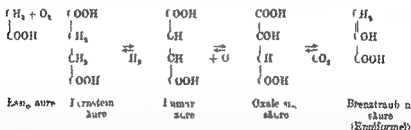
Die Essigsäure selbst läßt sich im intermediären Stoffwechsel nicht fassen, da sie und ihre Verbindungen sich weiter oxydiert werden. Nur wenn Stoffe verabreicht werden, die wie Sulfanilamid oder p-Aminobenzoesäure acetyliert und als Acetylverbindungen wieder ausgeschieden werden, läßt sich das zugeführte Deuterium in den Acetylgruppen der gebildeten und wieder ausgeschiedenen Acetalaminoverbindungen wiederfinden (FISCHMAN u. COHEN).

Die Menge der gebildeten Essigsäure wird bei der Ratte auf 1 g pro 100 g Gewicht pro Tag geschätzt (BLOCH u. RITTERBERG). Die Essigsäure wird dann sehr rasch weiteroxydiert oder zur Synthese von Cholesterin verwandt. Die einfachste Oxydation der Essigsäure wurde über die Oxalsäure



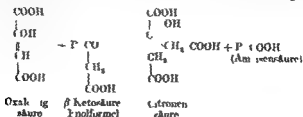
führen, aber es ist unsicher, ob und in welchem Umfange der Organismus diesen Weg beschreitet.

Der Abbau der Essigsäure führt aber wohl der Hauptsache nach über die Bernsteinsäure, Fumarsäure, Oxalacettsäure zur Brenztraubensäure, also über einen großen Umweg, über den Citronensäurezyklus.



Diese alte Annahme ist in den letzten Jahren wieder durch BUCHANAN u. Mitarb. sowie LEHNINGER bestätigt. Der Abbau der Brenztraubensäure ist immer noch nicht genügend geklärt. Höchstwahrscheinlich geht er über die Milchsäure. Hinsichtlich der in dieser Richtung vorliegenden Tatsachen und Hypothesen sei auf LEMNITZ (2) und HARROWITZ sowie LARO (2) verwiesen. Bei der Besprechung des Kohlenhydratstoffwechsels im Kapitel Diabetes wird noch darauf zurückzukommen sein.

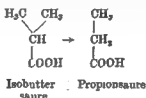
In den letzten Jahren wird durch amerikanische Arbeiten von LIPMAN, WIELAND, LUSKYTHAL und BREZSCH ein neuer Abbaueck und zwar über die Citronensäure und evtl. andere Tricarbonsäuren wahrscheinlich gemacht. Citronensäure entsteht unter Einwirkung bestimmter Kemente der Niere durch Kondensation von Acetatsäure oder anderen Ketosäuren des Fettsaurabbaues nach folgender Formel:



Diese Bildung geht nur aerob vor sich anaerob entsteht aus Acetessigsäure durch Reduktion  $\beta$  Oxybuttersäure

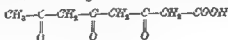
Auf den wichtigen Citronensäurecyclus von KNOOP KREBS MARTIUS u a [Lit bei K. LANG (Z)] in den ja auch die Brenztraubensäure einmündet im einzelnen einzugehen wurde zu weit führen Auch hier muß auf die neuesten Darstellungen von LEHNARTZ (Z) HAUROWITZ (Z) sowie vor allem von LANG [(Z) S 110ff] und ELDBACHER LEUTHARDT (Z) verwiesen werden

Bei Fettsäuren mit verzweigten Ketten wie einzelne Aminosäuren wie Leucin und Valin die selbst keine Fettbildner sind sie besitzen und wie sie in synthetischen Fetten vorkommen ist der Anfangsabbau ein etwas anderer Nach DAKIN wird erst eine der beiden endständigen Methylgruppen abgespalten und dann erst setzt die  $\beta$  Oxydation ein die schließlich bei der Isovaleriansäure über die Buttersäure zu Aceton führt bei der 4gliedrigen Isobuttersäure wie die folgende Formel zeigt zu Propionsäure



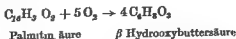
Über den Abbau der Propionsäure die im normalen Organismus bei Verfütterung der gewöhnlichen Fette nicht vorkommt weil sie nur Fettsäuren mit gerader Gliederzahl enthalten ist noch nichts Sicheres bekannt

In Amerika sind noch 2 weitere Oxydationswege der Fettsäuren zur Diskussion gestellt worden die multiple abwechselnde Oxydation von HURTLEY und damit in Zusammenhang stehend die  $\beta$  Oxydations Kondensationstheorie von MACHAY Ohne die überragende Bedeutung der KNOOPSchen  $\beta$  Oxydationstheorie leugnen zu wollen macht HURTLEY auf 2 Schwierigkeiten aufmerksam Einmal sei die Acetessigsäure in der normalen Leber als Zwischenprodukt nicht festgestellt worden vor allem aber gelang es nie die nach KNOOPS Theorie intermediär auftretenden niederen Fettsäuren von  $\text{C}_4$  abwärts im Fettgewebe oder sonst im Körper zu fassen HURTLEY vermochte nicht einmal Buttersäure bei einem Diabetiker mit schwerster Acidose (70 g Ketolörperausscheidung am Tage) aufzufinden Er stellte daher die Hypothese auf daß die Oxydation nicht nur am  $\beta$  C Atom dem 2 vor der Carboxylgruppe einsetzt sondern alternierend auch am 4 6 8 10 C Atom Für die Caprylsäure  $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_2$  Oxydation wurde sich dabei = B folgendes Formelbild ergeben



entsprechend 8 Molekülen Acetessigsäure

Invitro und Leberdurchstromungsversuche bei diabetischen Katzen [Lit bei A WHITE (Z) 1947] ergaben daß aus Palmitinsäure nur 4 Moleküle  $\beta$  hydroxybuttersäure gebildet werden können



während KNOOPS Theorie bei vollständiger Verbrennung mindestens 6 Moleküle Acetessigsäure erwarten ließ Die multiple alternierende Oxydationstheorie läßt

die Frage offen nach der Ketokörperbildung von Fettsäuren die nicht ein Mehrfaches von 4 Kohlenstoffgliedern besitzen

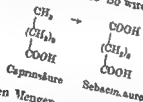
Hier setzt nun die  $\beta$  Oxydationstheorie von MCKAY (1943) ein. Er nimmt an, daß die Fettsäuren in Ketten von 2 C Gliedern zerfallen, die nicht sukzessive durch allmähliche Kürzung sondern auf einmal direkt in Ketokörper übergeführt werden. Mit der Isotopenmethode konnte von WEINHOUSE MEDES u. FLOYD die Richtigkeit dieser Anschauung bewiesen werden, da der in der Carboxylgruppe eingebaute schwere Kohlenstoff ( $C^{14}$ ) von Caprylsäure die Leber schnitten hungriger Ratten *in vitro* zugesetzt wurde sich beim Abbau zu gleichen Teilen in der Carbonyl wie in der Carboxylgruppe findet so wie MCKAY Theorie es verlangt.

So weit jetzt schon ein Urteil möglich ist scheint die  $\beta$  Oxydationstheorie in dieser Form den bisherigen Tatsachen am besten gerecht zu werden. Ob sie schon die endgültige Lösung dieses schwierigen Problems darstellt muß abgewartet werden. Auf weitere Diskussionen muß hier verzichtet werden [vgl. dazu JOST (2) und KUMAR (2) sowie HAYMOND (2)].

Hinsichtlich der Möglichkeit von  $\alpha$ ,  $\gamma$  oder  $\delta$  Oxydationen die z. T. noch strittig sind sei auf die Zusammenfassungen von HERRMAN (2) und LANG (2) verwiesen.

Auf die wichtige Frage der Ketogenese und Ketolyse im allgemeinen soll erst bei der Besprechung des Diabetes eingegangen werden. An dieser Stelle sei nur erwähnt, daß die restlose Verbrennung der Ketonkörper unter Mitwirkung von Kohlenhydraten im Muskel erfolgt.

Schließlich sei noch eine völlig andere Form des Fettsäureabbaues erwähnt, die sogenannte  $\omega$  Oxydation von VERKADE so genannt weil sie an der letzten endständigen Methylgruppe der großen Kette einsetzt. Dabei kommt es zum Auftreten kleiner Mengen von Dicarbonsäure. So wird aus Caprinsäure Sebacinsäure



Die im Harn erscheinenden Mengen sind aber so gering, daß quantitativ diese Oxydationsart keine Rolle spielt. Sie schwanken je nach der Art des aufgenommenen Triglycerids zwischen 0,01 (Tricurin) und 3,14% (Triundecylin). Die im normalen Harn bei gewöhnlicher Ernährung enthaltenen Mengen betragen nur Milligramme oder höchstens Dezigramme.

Ausgangspunkt für die Entdeckung dieses neuen Organisationsprinzips war für VERKADE die Beobachtung, daß manche Triglyceride von Fettsäuren mit nur gerader C Kette nur in geringem Umfang  $\beta$  oxydiert werden. Es handelt sich dabei normalerweise um wesentlichen um Fettsäuren mit 8–12 Gliedern. Am stärksten ist die Diacidurie bei dem Triundecylin mit 169% nimmt dann mit Langer oder Kurzerwerden der Kette erheblich ab. Die im Körper durch  $\omega$  Oxydation gebildeten Dicarbonsäuren werden z. T. durch  $\beta$  Oxydation von beiden Kettenenden her wie bei einer Kette die von beiden Seiten angebrannt wird weiter abgebaut. Bei bestimmten Fettsäuren können sogar  $\beta$  und  $\omega$  Oxydationen gleichzeitig vorkommen (FLASCHETTRAGER). Auch bei Behinderung der  $\beta$  Oxydation scheint eine  $\omega$  Oxydation einzusetzen. Normalerweise handelt es sich aber nach FLASCHETTRAGER nur um einen schmalen Nebenweg, da verfütterte Dicarbonsäure zum großen Teil weder ausgeschieden wird.



Auf den Abbau der in der Natur nicht vorkommenden Fettsäuren mit ungerade C Atomzahl bei dem außer C Bruchstücken auch Propionsäure entsteht kann an dieser Stelle ebenso wenig eingegangen werden wie auf den Abbau der Fettsäuren mit verzweigtem Kohlenstoffskellett. Das gleiche gilt für den Abbau der Fettsäuren durch Mitochondrien [Naheres über diese verschiedenen Vorgänge vor allem bei H. Laro (2) S 164—290]

Die Fettverbrennung geht stets mit einem Anstieg der Ketonkörper im Blute einher. Das gilt schon für die normale Ernährung des gesunden Menschen erst recht aber für den gesteigerten Umsatz und die ungünstigen Abbauverhältnisse durch Mangel an Kohlenhydraten bei Hunger, Unterernährung, und Diabetes. Normalerweise schwankt der Ketonkörpergehalt des Blutes bei Nuchternheit zwischen 2—7 mg %. Nach Fettzufuhr steigen die Werte für mehrere Stunden mehr oder weniger erheblich an mit einem Maximum in der 2—4 Std nach der Aufnahme.

### c) Die Regulation des Fettstoffwechsels

Es ist selbstverständlich, daß ein so wichtiger und komplizierter Mechanismus wie es der Fettstoffwechsel ist, in seiner Intensität und Art irgendwie gesteuert werden muß. Dafür spricht schon die reiche Capillar- und Nervenversorgung des Fettgewebes.

Vor allem sind es 3 Faktoren, die auf den Fettumsatz von außen einwirken: die Vitamine, das Inkretsystem und das Nervensystem.

#### a) Der Einfluß der Vitamine

Hinsichtlich der Vitamine stehen wir wohl erst am Anfang unserer Kenntnisse (vgl. das Vitaminkapitel und die dort angegebenen neueren Darstellungen).

Vom Vitamin  $V_1$  wissen wir, daß sein Mangel den Fettsatz hindert. Es scheint sowohl für die Fettbildung aus seinen beiden Komponenten wie die Fettbildung aus Glykogen, vielleicht auch für die Oxydation ungesättigter Fettsäuren erforderlich zu sein.

Wichtiger noch ist das Vitamin B. Aneurin verstärkt die Fettbildung und Fettablagerungen in den Organen nicht nur durch Verbesserung der Fettresorption und Aktivierung der Insulinproduktion, sondern auch durch seinen im einzelnen noch nicht geklärten Synergismus mit der besonders für den Lipoidumsatz so wichtigen Nebenniere. Die Resynthese der Brenztraubensäure zu Fettsäure und deren weiterer Abbau wird durch  $B_2$  beschleunigt.

Im Widerspruch dazu steht allerdings die Tatsache, daß reichliche Fettnahrung die Entwicklung einer  $B_1$  Avitaminose verzögert und ihre Symptome bessert. Das sieht wie eine  $B_2$  Ersparnis durch Fettsäuren aus, was vorläufig schwer verständlich ist.

Hinsichtlich der übrigen Vitamine, die anscheinend von geringerer Bedeutung sind, liegen die Dinge vorläufig noch ganz unklar. Vom Vitamin C ist behauptet worden, daß es die Fettsäureoxydation in der Leber steigert. Die C Avitaminose führt manchmal zu Abmagerung und Lipoidenlagerung in Leber, inneren Drüsen und Arterien.

Vom Vitamin H (Biotin) ist von GAVIN H. McHENRY auch ein Einfluß auf Fett-synthese und -stoffwechsel behauptet worden, ohne nähere Zusammenhänge anzugeben.

Da die Wirkung der Vitamine weitgehend von der Höhe ihrer Zufuhr von außen abhängt, so kann bei ihnen hinsichtlich ihrer Bedeutung für den Fettumsatz wohl nur von fördernden oder hemmenden Einflüssen, aber nicht von Regulation im eigentlichen Sinne gesprochen werden.

Eigentliche Steuerungen können wohl nur von Körperorganen ausgehen.

### β) Die Wirkung des Inkretsystems

Im langsten und besten sind die regulatorischen Einflüsse auf den Fettstoffwechsel von seiten der *unersukretorischen Drüsen* bekannt

Sehr stark ist der Einfluß der *Schilddrüse* und zwar im katabolischen Sinne. Das Thyroxin steigert im Rahmen der Gesamtverbrennungen auch den Fettverbrauch sehr erheblich wofür auch die niedrigen Werte von I Q bei Hyperthyreoidismus sprechen. Bei unzureichender Ernährung schmilzt das Fett im Unterhautzellgewebe Muskulatur und Herz. ABELIN u. Mitarb. fanden schon Fettverluste zu einer Zeit in der der Gesamtstoffwechsel nur wenig erhöht war. Gleichzeitig sanken Blutfett und Blutcholesterin (Lit. bei GLATZER (2)). Auch die Fettsynthese leidet: denn Schilddrüsenpräparate senken Hyperlipämie und Hyperlipoidämie. Umgekehrt werden die Normalwerte nach Schilddrüsenentfernung erhöht. Bei Schilddrüsenentfernung und Myxoödem steigt der Blutfettspiegel bei Fettbelastung stärker an und kehrt langsamer zur Basis zurück als in der Norm. Der Körper wird fettreicher, die respiratorischen Quotienten liegen höher und die spezifisch dynamische Nahrungswirkung fällt geringer aus. Das Fettgewebe zeichnet sich durch besonders hohen Glykoxengehalt aus.

Der stärkere Fettverbrauch unter Thyroxinwirkung läßt sich auch *in vitro* und an isolierten Organen nachweisen. Die Lipase wird gehemmt (KEESER) ebenso die Fettsäuresynthese (SONN u. Mitarb.). Das Fettgewebe atmet nach längerer Thyroxinvorbehandlung doppelt so stark wie in der Norm. Setzt man aber Schilddrüsenpräparate dem isolierten Fettgewebe zu, so bleiben die Steigerungen aus (OESTREICHNER). OESTREICHNER zieht daraus den in E. genannten Schluß, daß die Schilddrüsenstoffe nicht sicher auf das Fettgewebe direkt einwirken. Schilddrüsenentfernung soll den an sich schon niedrigeren O<sub>2</sub>-Verbrauch des Fettgewebes nicht noch weiter herabsetzen. Man muß sehr vorsichtig sein mit der Übertragung von Ergebnissen auf den lebenden Organismus, die mit der Warburgschen Apparatur an überlebenden Geweben gewonnen wurden.

Gut bekannt und besonders intensiv ist der Einfluß der *Hypophyse* und zwar ihres Vorderlappens auf den Fettumsatz, wobei allerdings die Frage offenblieben muß, wie weit an diesen Effekten das mit der Hypophyse in nächster anatomischer und funktioneller Beziehung stehende Zwischenhirn beteiligt ist.

Die älteren Versuche mit Hypophysectomie (Lit. bei TRENDLENBURG) zeigten auffallend widerspruchsvoll aus. Neben normalem Körperstatus wurde sowohl Fettsucht als Abmagerung gefunden. Die Fettsucht war allerdings das weitaus häufigste Ergebnis. Je besser allerdings in neueren Versuchen die Technik der totalen Hypophysectomie gelang, um so seltener kam es zu einer Fettsucht, so daß SMITH u. a. annahmen, daß eine solche durch unvollkommene Entfernung dieser Inkretdrüse und Verletzung von Hypophyse und Zwischenhirn bedingt sei. Die Annahme von REISS u. Mitarb., daß Hypophysenreste hypertrophieren und daß vermehrt corticotrophisches Hormon gebildet und so sekundär eine Nebennierenrinnsulfettsucht hervorgerufen wird, scheint mir sehr gezwungen zu sein. Sicher ist allerdings, daß vollkommene Hypophysenentfernung immer zu einer Unterfunktion der Nebennierenrinde führt, weil ACTH und deshalb z. T. Kortison fehlen. Hypophysenlose Hunde zeigen in Leber und Blutfett keine sicheren Veränderungen gegenüber der Norm (CHAIKOFF u. Mitarb.). Im Hunger bleibt bei hypophysenlosen Ratten die Leberverfettung aus, gibt man ihnen aber Nebennierenrinde (VERZAR) so tritt sie wie in der Norm ein.

LABB hat in der Hypophyse ein besonderes Fettstoffwechselhormon, das er Lipotrin nannte, angenommen, weil er nach Injektionen von Hypophysenpräparaten eine Erhöhung des Leberfettes neben einer Erniedrigung des Blutfettes fand. Diese Wirkung bleibt nach Durchschneidung von Tuberculum

und Halsmark aus so daß ein zentraler Angriffspunkt wahrscheinlich ist. Aber gerade diese Befunde legen den Gedanken nahe daß das Lipotrin mit dem corticotropen Hormone identisch ist (REIS)

Einen 2. angeblich direkt auf den Fettumsatz einwirkenden Hypophysenstoff haben ANSELMINO u. HOFFMANN beschrieben. Sie nannten es ketogenes Hormon, da es außer der Blutfettmenge den Ketongehalt im Blute und Harn erhöhen soll. In beiden Flüssigkeiten soll es besonders nach starker Fettverbrennung, aber auch selbst im Hunger nachweisbar sein. Seine chemische Natur ist vorläufig noch unbekannt. Außer der ketogenen Wirkung soll es den Gehalt der Leber an ungesättigten Fettsäuren und Glykogen und die spezifisch dynamische Wirkung bei Senkung des Grundumsatzes erhöhen. Auf einen Mangel an die em. Hormone wird von einzelnen Autoren das Ausbleiben der Hyperketonämie und einer normalen spezifisch dynamischen Wirkung nach reichlicher Fettmahlzeit zurückgeführt. Da JUNGMANN u. SCHOLLER sowie RAAB mit den von ihnen verwandten Hypophysenextrakten keine ketogene Wirkung erzielen konnten, so ist es fraglich, ob es ein derartiger Sonderstoff wirklich existiert. REIS vermutet, daß es sich dabei um das thyreotrope Hormon handelt. Das ist aber sehr unwahrscheinlich, da dieses in besonders reinen Präparaten (JUNGMANN u. SCHOLLER) den Grundumsatz steigert, nicht aber die Ketonämie. Neuere amerikanische Untersuchungen haben den Einfluß von Hypophysenvorderlappenpräparaten weiter geklärt. So sahen HARRISON u. LONG nach Injektion entsprechender Extrakte bei der Ratte eine verbesserte Verbrennung der Ketonkörper im peripheren Gewebe. STADIE u. Mitarb. das gleiche für den Muskel bei der Katze. BEST u. CAMPBELL u. Mitarb. fanden nach Injektion der ketogenen Fraktion des Vorderlappens eine erhebliche Fettanreicherung in der Leber. Cholin vermochte sie nicht zu verhindern. Daß dieses Fett aus den Depots stammt, konnten STITTEN u. SALCEDO mit Hilfe der Signierung des Depotfettes durch Deuterium feststellen.

Ein weiteres Hypophysenvorderlappenhormon für den Fettstoffwechsel Adipokinin hat E. W. PAYNE 1949 beschrieben. Es soll die Mobilisierung des Depotfettes kontrollieren. Das unter seiner Einwirkung mobilisierte Depotfett soll teils oxydiert, teils in der Peripherie der Leberlappen, teils in der Niere abgelagert werden. Dieser Stoff soll angeblich mit keinem der bisher kristallinisch gewonnenen Vorderlappenhormone identisch sein.

Exstirpation der Nebennieren soll nach G. CLEMENT die Wirkung des Adipokins verhindern, wobei er annimmt, daß der wirksame Faktor für die Fettmobilisierung das Adrenalin sei.

Die Fettsäurensynthese wird durch die Hypophyse gehemmt, wie vor allem neueste Arbeiten von E. O. BRADY, F. D. W. LUKENS u. E. GURIN an Leber schnitten von Katzen, die in 0.1% Acetat-Lösungen inkubiert waren, zeigten.

Dagegen soll der Fettsäureabbau von der Hypophyse nicht reguliert werden (R. P. GEYER u. Mitarb.).

Sicher nachgewiesen sind im Hypophysenvorderlappen 2 Hormone, die indirekt auf den Fettumsatz einwirken, das thyreotrope und das corticotrope.

Das erste wirkt im Prinzip gleich wie das Thyroxin auch auf den Fettstoffwechsel.

Der Sauerstoffbedarf und Fettabbau sind im Unterhautfettgewebe erhöht (OZAR REICHER), die Blutketone steigen an und der Glykogensgehalt der Leber sinkt (ETTEL, LOHR u. LOFFER).

Das corticotrope Hormon wirkt im ganzen anabolisch. Injektion von Östrogen bei normalen Tieren steigert den Fettansatz erheblich, so daß die Tiere in 1 bis 3 Wochen um 20–50% zunehmen. Die Aktivität der Depots für Fett ist so groß, daß Blutfett und Bluthormone abnehmen. Umgekehrt hemmt Hypophysenentfernung die Rindenfunktion und damit den Fettansatz. Hypophysenlose

Ratten konnten bis zu 40% ihres Fettgehaltes verlieren. BURY hat die Vermutung geäußert, daß nicht nur die Hypophyse den Fettstoffwechsel steuert, sondern umgekehrt auch der Fettumsatz die Hypophysenfunktion. Er behauptet sogar, daß fettreiche Ernährung in ihrem Effekt auf Leberfett, Leberglykogen, verminderte Insulinwirkung, herabgesetzte Zuckertoleranz, Acetonkörperausscheidung im Harn usw. im Prinzip wie eine Hypophysenvorderlappeninjektion wirkt, indem sie deren Hormone mobilisiert. Wenn solche Selbststärkungen auch durchaus möglich nach Analogie mit Hyperglykämie und Insulin (GRAVE u. MERTHALEP) vielleicht sogar wahrscheinlich sind, so fehlen doch vorläufig noch Beweise für die Berechtigung einer solchen Annahme.

Die Einwirkung der Nebennieren auf den Fettumsatz ist eine gegensätzliche, je nachdem man Mark oder Rinde ins Auge faßt. Während das Mark im Prinzip katabolisch wirkt, hat die Rinde ausgesprochen anabolischen Effekt.

Von Adrenalin kennen wir bisher nur eine indirekte Einwirkung. Primär steigert es z. T. im Rahmen des Gesamtstoffwechsels den Abbau von Leber- und Muskelglykogen, was in einer Hyperglykämie und Glykosurie sich zu erkennen gibt (REISS u. a.). Dabei kann die Zuckerausscheidung größer sein als die Gesamtmenge der Kohlenhydrate im Körper. Man hat das wohl mit Recht auf eine Zuckerbildung aus Fett zurückgeführt. Folge davon ist eine verminderte Glykogenbildung im Fettgewebe (SANO). Bei der Leber ist wahrscheinlich in Abhängigkeit von der Dosierung und der Häufigkeit der Injektionen sowohl ein Schwinden wie eine Zunahme des Fettgehaltes beschrieben worden. In letzterem Fall liegt der Blutzucker niedrig, die Ketonkörpermenge hoch.

Die Nebennierenrinde ist das entscheidende Organ für die so wichtige Phosphorylierungsprozesse im Körper. Sie ist für Resorption, Wanderung sowie Auf- und Abbau des Fettes im Gewebe notwendig. Fehlt sie, so kommt es zu Fettschwund und Kachexie (KURO u. a.). Bei niedrigeren Blutcholesterinwerten (REISS) bleiben Fettlebern im Hunger und bei Vergiftungen (Phosphor, Arsen, Phosphorhizan usw.) aus.

Umgekehrt steigert Desoxycorticosteronzufuhr den Fett- und Lipoidansatz (KOHLEB u. SCHWEIDER, GÜTZOW) und den Serumlipoidspiegel und senkt den Ketonkörpergehalt im Blut. Hypertrophie der Rinde bei Tieren oder die seltenen Adenome führen zu Fettsucht (Nebennierenrindenfettsucht) (BOVSKOV u. SCHWEIDER).

Fettfreie Ernährung soll nach BLUMENFELD bei Ratten zu einer Atrophie der Nebennierenrinde führen, die nach Zufuhr von Fettsäuren merkwürdigerweise nicht verschwinden soll.

Auch das Inkretsystem des Pankreas ist von größter Bedeutung für den Fettumsatz. Wie das Corticosteron wirkt auch das Insulin hier anabolisch. Wenn auch auf die Physiologie und Pathologie dieses Inkretes erst später im Rahmen des Diabetes ausführlich eingegangen werden soll, so müssen doch an dieser Stelle die den Fettstoffwechsel beeinflussenden Effekte kurz skizziert werden. Leider sind die dazugehörigen Untersuchungen z. T. sehr widersprüchlich, z. T. auch noch unzureichend. Es hängt das zum großen Teil mit der Dosierung, dem Ernährungszustand sowie Art und Menge der Fütterung zusammen. Insulin allein ohne gleichzeitige Nahrungszufuhr ändert den Fettgehalt des Organismus anscheinend nicht, hindert aber die Fettmobilisation. Zu einer Steigerung kommt es erst wenn gleichzeitig Fett oder Kohlenhydrat zugegeben werden (Lit. bei GLATZEL (Z)).

Die Hyperlipämie wird dann herabgesetzt und der Wassergehalt des Fettgewebes zu Anfang sehr erheblich bis zum 3–4fachen des Ausgangswertes erhöht. Gleichzeitig steigt sein Glykogengehalt und es kommt durch Fettbildung aus

letzterem zu erheblichen Gewichtszunahmen die selbst bei Hunden mittleren Gewichts bis zu 25 kg betragen können (Sooz u. Mitarb.)

Solche und andere Befunde waren es die FALTA veranlaßten das Insulin für die Mastung zu empfehlen. Nach 15 Tagen ist allerdings in Tierversuchen das Maximum erreicht.

Die *Fettbildung* aus Zucker unter Insulin gelangt auch beim Menschen in stark erhöhten respiratorischen Quotienten zum Ausdruck (LUDWIN). Beim Organfett kommt es zu einer Wanderung von der Leber zum Muskel. Nur bei sehr hohen Dosen kann auch das Leberfett ansteigen. Auch bei postmortaler Autolyse nach vorherigen großen Insulingaben ist die Leber fettreich während kleine Dosen eher das Gegenteil machen. Fettleber bei Vergiftungen sowie im Phlorrhizin- und Pankreasdiabetes gehen auch im Hunger durch Insulin allein zurück angeblich unter Umwandlung des Fettes in Glykogen (CHAIKOFF u. Mitarb.). Normale Lebern verhalten sich unter den gleichen Umständen verschieden ohne daß es bisher möglich war die völlig entgegengesetzten Befunde zu erklären. Intensive Kohlenhydratsaufnahme bedingt eine Transporthyperlipämie vielleicht durch Fettbildung aus Kohlenhydrat in der Leber. Auch im Diabetes nimmt die Lipämie und der Fettgehalt unter Einsmelzung der Fettdepots zu. Insulin senkt diese und andere Hyperlipämien (nach Öl) bei Narkose Vergiftungen und Nephrosen) die auch als Transporthypämien aufzufassen sind wahrscheinlich durch Verbesserung der Kohlenhydratverbrennung.

DRAGSTEDT u. Mitarb. haben 1936 ein weiteres Hormon des Pankreas beschrieben das anscheinend ausschließlich katabolisch auf den Fettstoffwechsel wirkt und daher als Lipocain von ihnen bezeichnet wird. Es soll die Entstehung von Fettlebern verhindern. Der günstige Einfluß von rohem Pankreas auf Fettlebern wurde bisher meist auf seinen Gehalt an Lecithin und Cholin zurückgeführt.

DRAGSTEDT u. Mitarb. gewinnen aus rohem Pankreas nach Fraktionierung in beträchtlicher Menge bis zu 2%, einen wasser- und alkohollöslichen Stoff bisher noch ungeklärter chemischer Natur der nach Verfütterung beim pankreasdiabetischen Hunde das Entstehen der Fettleber verhindert. Da er im Pankreassaft nicht vorhanden ist wird er als 2. Hormon angesehen. Die genannte Wirkung solcher Extrakte ist anscheinend von allen Seiten (Lit. bei McILVERY u. PATTENSON) bestätigt. CHAIKOFF u. Mitarb. nehmen allerdings an daß es sich um ein äußeres Sekret der Bauchspeicheldrüse handelt weil sie einen ähnlichen oral wirkenden Stoff mit ähnlicher Leberwirkung aber anscheinend anderer chemischer Natur im Pankreassaft auffanden.

Obwohl von allen endocrinen Formen die klimakterische Fettsucht vielleicht die verbreitetste ist läßt sich der Einfluß der Keimdrüsen auf die Fettverbrennung experimentell im schwersten lassen. Entfernung der Keimdrüsen kann den Grundumsatz und die dynamische Erweißwirkung senken tut es aber nach den sehr wechselnden Angaben der zahlreichen Untersucher nur in einem Teil der Fälle [Lit. bei E. GRAFF (Z) und V. BERNHARDT u. STROEBEL (Z)]. Wenn in der Schwangerschaft erhöhte Blutfettwerte sowohl nüchtern wie nach Fettbelastung gefunden werden so kann man das nicht ohne weiteres nur auf den Ausfall der Keimdrüsen (tätigkeit) zurückführen.

Kastrierte Ratten werden nicht fettreicher als normale (FRED SCHULTZ). Es findet nur eine Verschiebung des Fettes von der Leber nach der Peripherie statt. Injektion von Sexualhormonen ist im ganzen einflußlos. Gewiß spielt eine verminderte Muskeltätigkeit bei der Keimdrüsenfettsucht eine Rolle wie bei jeder anderen Form aber bei Kastraten tritt sie im allgemeinen erst ein wenn bereits ein erheblicher Grad von Fettsucht erreicht ist. Die Angabe von LITTER daß nach

Kastration von Hunden die Fettverbrennung erhöht ist was aus erhöhter Lipämie und Ketonämie geschlossen wurde steht vorläufig noch isoliert da und wäre erst recht nicht geeignet die genitale Fettsucht zu erklären

Ähnlich wie bei der Hypophyse (BURY) wird auch bei den Keimdrüsen angenommen daß das Fett seinerseits auf die Inkretproduktion der Keimdrüsen einwirkt So hat man bei der Mast der Gänse beobachtet daß die Geschlechtsorgane infantil werden daß bei den Männchen die Spermienbildung ruht und die Hodenzwischenzellen wuchern Allerdings ist das nur der Fall wenn die Mast in der Geschlechtsruhe einsetzt Während der Brunst ist Hodenwachstum und Spermienreifung eher vermehrt Es liegen also hier recht komplizierte vorläufig noch nicht ganz überschaubare Verhältnisse vor

Und wenn man schließlich zur Erklärung auf Fernwirkungen auf und durch andere Inkrretdrüsen wie vor allem der Hypophyse rekurriert so ist dem gegenüber zu bemerken daß sie im Experiment natürlich genau so erfaßt werden wie der direkte Einfluß der Keimdrüsenausschaltung

Thymusentfernung soll bei jungen Hunden Fettsucht hervorrufen (KLOSS VOOT) Der Mechanismus ist aber vorläufig noch ganz unklar

Epithellorperchen und Epiphyse haben anscheinend zum Fettansatz keine Beziehungen

In den vorstehenden Ausführungen wurde eine Külle von Beziehungen und Fernwirkungen der innersekretorischen Drüsen auf den Fettstoffwechsel sowohl im fördernden wie im hemmenden Sinne beschrieben Zu ihrer Aufdeckung waren im allgemeinen ziemlich rohe und unphysiologische Eingriffe wie Entfernung der Drüsen oder Injektionen ihrer Inkrete erforderlich Es ist klar daß im Betriebe des intakten Organismus die Auschläge viel geringer sind Sie lassen sich mangels geeigneter Methoden bisher gar nicht fassen

Wie können daher die Frage ob das äußerst komplizierte Endocrinium tatsächlich eine Regulationssystem für den Fettstoffwechsel ist vorläufig mit irgend welcher Zuverlässigkeit gar nicht beantworten Trotzdem bin ich geneigt sie vom Standpunkte der teleologischen Mechanik (PELLOFF) zu bejahen da alle diese mannigfachen Einwirkungen doch einen Sinn haben müssen und nicht nur gleichgültige zufällige Begleiterscheinungen normaler Funktionsabläufe darstellen aber beweisen läßt sich das vorläufig nicht

Wenn überhaupt so steht man das Endocrinium als Regulationssystem erst an 2 Stelle (CARPÉ) Sicher aber sind Teile von ihm wichtige Vollzugsorgane für den Fettumsatz

### 1) Die Regulation durch das Zentralnervensystem

Was ist Regulierung? Ein organisiertes Produkt der Natur ist das in welchem alles Zweck und zweckseitig auch Mittel ist lehrte schon HART in seiner Kritik der Urteilskraft Unter Regulierung versteht man am besten mit DRIESCH die Fähigkeit des Organismus unter dem Einfluß irgendeines Reizes seinen jeweiligen Bedürfnis entsprechend zu reagieren wobei es gleichgültig ist ob es sich dabei um eine direkt angepaßte Bewegung oder eine innere Umstellung zunächst ohne sichtbaren Erfolg handelt

DRIESCH dachte dabei in erster Linie an die Amöben bei denen die Regulation eine Eigenschaft des Gesamtprotoplasmas oder mindestens eines großen Teils davon ist Je differenzierter die Lebewesen sind um so mehr wird die Regulation in besondere übergeordnete Organe verlegt Und es kann wohl heute keinem Zweifel unterliegen daß dieses übergeordnete Organ das Zentralnervensystem ist Das gilt auch für den Stoffwechsel Für die folgenden Betrachtungen müssen wir den Fettstoffwechsel als Ganzes betrachten obwohl Neutralfette und Lipide nicht immer

dieselben Schicksale haben aber wir sind noch nicht in der Lage von einer Sinderregulation von Cholesterin oder Lecithin zu reden

Der Stoffwechsel der Zelle wird vom Nervensystem enorm gedrosselt das zeigen Gewichtsuntersuchungen von BUCHNER u. GRAFE sowie GRAFE FEINWEIN u. SINGER die bei 40 C und maximaler Sauerstoffversorgung im WARBURGschen Apparat weitgehend unabhängig von Tierart und Organart einen O<sub>2</sub> Verbrauch von 0.2 cm<sup>3</sup> pro 1 g Trockensubstanz in der Minute aufweisen Für den Menschen ist das etwa das 18fache der tatsächlich im Leben gefundenen Werte Die Zellen erscheinen also fast wie fuhrerlose Massen lebendiger Substanz die ein Spielball ihrer Umgebung geworden sind Sie sind zwar Quelle dessen was wir Leben nennen aber die Intensität und Richtung ihres Stromens bestimmen offenbar der Hauptsache nach die beiden großen Regulationsysteme die Endokrinen und vor allem das Nervensystem [GRAFE (7)]

HOFMEISTER hatte früher für den Blutfettspiegel einen besonders wichtigen Indicator für den Fettumsatz die Hypothese aufgestellt daß seine Konstanz durch direkte chemische Einwirkung auf die Fettzellen etwa ähnlich wie GRAFE u. MYTHALER später nach Art einer normalen Kurzschlußreaktion als einen Regulationsweg für den Kohlenhydratstoffwechsel hinsichtlich der Insulinproduktion nachweisen zustande kam Die Möglichkeit einer solchen lokalen Regulation ist nicht auszuschließen aber sie mußte erst bewiesen werden

Sicher dagegen ist der Nerven einfluß Das Nervensystem hat offenbar wie schon erwähnt unter anderem die Aufgaben den Zellstoffwechsel in allen seinen Komponenten zu bremsen Daß das Fettgewebe seine eignen in ihm freilegenden Nervenfasern besitzt wurde schon erwähnt BOEKE nimmt an daß sie parasympathischen Ursprungs sind

Wird das Fett von seinen Nervenbindungen getrennt so fängt es an zu wuchern Fett einzulagern und aus Kohlenhydraten Fett zu bilden So kann die Fettmenge bis zu 105% des Ausgangswertes ansteigen Dieser Prozeß findet in der Regel erst seinen Abschluß wenn die Nerven wieder regeneriert sind oder eine neue Nervenversorgung aus der Nachbarschaft sich eingestellt hat was gewöhnlich nach einigen Wochen der Fall ist (HAUSBERGER u. a. [Lit. bei GLATZEL (2)])

Es ist bemerkenswert daß im Hunger das entnervte Fettgewebe nur sehr schwer und langsam sein Fett abgibt Das geschieht erst wenn das übrige Körperfett schon weitgehend eingeschmolzen ist

Bei der Auffütterung soll das entnervte Fettgewebe nach KURÉ OI OKINAKA im Gegensatz zu HAUSBERGER sich langsamer wieder mit Fett anreichern als in der Norm

Durchschneidung größerer spinaler Nerven bedingt in dem peripheren Versorgungsgebiet oft Fettansatz weitgehend unabhängig von der Höhe des Blutfettes ja sogar bei Hypophysektomie (HAUSBERGER) Hierbei handelt es sich nicht nur um eine Blutfettspeicherung sondern auch um eine Fettbildung aus Glykosen (WETTHEIMER) Sie tritt auch bei ausschließlicher Kohlenhydratnahrung ein (BAUER u. WASSERMANN)

HAI SBERGER sowie KURÉ u. Mitarb. haben den Einfluß der Vorder- und Hinterwurzeln von denen die ersten sympathischen die letzteren parasympathischen Fasern führen getrennt untersucht Bei Durchschneidung der vorderen Wurzeln nahm das Fettgewebe der entsprechenden Seite zu Den gleichen Effekt hatte Sympathicusentfernung während Reizung der gleichen Wurzeln das Fett zum Schwinden brachte Das Ergebnis war das gleiche wenn die parasympathischen Fasern führenden hinteren Wurzeln oder das Spinalganglion ausgeschaltet wurden Daraus muß gefolgert werden daß der Sympathicus das hemmende also fett abgebende der Parasympathicus das fettaufbauende System ist

In jedem Falle handelt es sich also um vegetative Nerven. In gleicher Richtung spricht ein großes klinisches Material, das GOERING und PAAB zusammengestellt haben. Erwähnt sei die Hemihyper- und atrophie des Fettgewebes einer ganzen Körperseite oder von Teilen von ihr, die später auch zu besprechende Lipodystrophia progressiva sowie gewisse Formen der Lipomatose und Sklerodermie.

Wo aber sitzt die übergeordnete Stelle, von der alle diese vegetativen Fasern entspringen und die die normale Fettverteilung und den normalen Fettumsatz regelt?

Fettstoffwechselzentrum. ERDMAN stellte in W. zuerst fest, daß der Fettstoffwechsel sich von den verschiedensten Stellen des Gehirns beeinflussen läßt und ASCHNER hat wohl als erster ein Fettstoffwechselzentrum am Boden des Zwischenhirns vermutet. Eine Fülle von klinischen Beobachtungen bei Entzündungen und Tumoren, die zur Fettsucht führten, der sogenannten cerebralen Form, deuteten in die gleiche Richtung. GOERING und PAAB haben sie bis 1922–24 zusammengestellt und seit dem haben sie sich noch vervielfacht. Besonders erwähnt sei ein Fall von LÖBE, in dem ein weicher hamorrhagischer Pons-tumor ohne Läsion der Hypophyse den Boden des Zwischenhirns durchsetzte und zu Fettsucht führte. Solche und ähnliche Beobachtungen haben dann ERDMAN, ASCHNER, OPPENHEIMER (lit. bei GOERING) u. a. veranlaßt, den Schwerpunkt für die Fettregulation von der Hypophyse in das Zwischenhirn zu verlegen. Den zwingenden Beweis, daß hier tatsächlich das postulierte Zentrum für den Fettstoffwechsel gelegen ist, erbrachten aber erst GRAFE u. Mitarb., STRIECK, GRUNTHAL u. MULHOLLAND. Sie setzten bei zahlreichen großen Hunden mit feinsten Kanülen durch die ein Tropfen von absolutem Alkohol oder von Argentumnitricumlösung injiziert wurde, im Zwischenhirn umschriebene Nekrosen, deren Sitz, Ausdehnung und Sekundärwirkungen von GRUNTHAL mit den modernsten histologischen Methoden kontrolliert wurden. In zahlreichen Fällen kam es neben einer manchmal eintretenden, z. T. erheblichen Stoffwechselerkrankung zur Ausbildung einer generellen Adipositas und zwar auch dann, wenn in der Ernährung dem verminderten Bedarfe Rechnung getragen wurde. In den meisten Fällen konnte eine Mitbeteiligung der Hypophyse histologisch ausgeschlossen werden.

In allen Fällen von Verwendung von Argentumnitricum-Injektionen wurden Schädigungen der Kerne des Hohlengraus des 3. Ventrikels und zwar im wesentlichen der Kerne gefunden, deren Verletzungen nach eigenen Untersuchungen auch Störungen auf anderen Gebieten des Stoffwechsel (Wärmehaushalt, Gesamtoxydationen, Zuckerstoffwechsel) bedingt. Oft schon zu Anfang und auf die Dauer immer traten aber die Veränderungen im Fettstoffwechsel isoliert in der Erscheinung und blieben bestehen. Schärfere Lokalisierungen waren nicht möglich.

HOECH hat diese Versuche sowohl bei Hunden wie auch bei Kaninchen bestätigt. KETNER neuerdings (1931) auch bei Ratten. Es besteht wohl auch kein Zweifel, daß sie auf den Menschen übertragen werden können.

Damit ist ein Zentrum für den Fettstoffwechsel im Zwischenhirn ebenso gesichert wie die entsprechenden Zentren in gleicher Gegend für den Kohlenhydrat- und Eiweißumsatz. Hier haben wir die übergeordnete Stelle für die Regulation des Fettumsatzes anzunehmen. Wenn GLATZEL [(Z) 5 505] behauptet, der histologische Nachweis der intakten Hypophyse wäre noch kein Beweis dafür, daß sie auch funktionell normal geblieben ist, so ist darauf zu antworten, daß beim Entstehen der Fettsucht sich wahrscheinlich nach dem Prinzip der doppelten und mehrfachen Sicherungen auch die Funktion der Hypophyse geändert hat. Es ist das aber nicht primär geschehen, sondern sekundär, da wahrscheinlich die Hypophyse Vollzugsorgan für die Regulation des Fettstoffwechsels ist.



dieselben Schicksale haben aber wir sind noch nicht in der Lage von einer Sonderregulation von Cholesterin oder Lecithin zu reden

Der Stoffwechsel der Zelle wird vom Nervensystem enorm gedrosselt das zeigten Gewebsatmungsversuche von BÜCHNER u GRAFE sowie GRAFE REINWEIN u SINGER die bei 40 C und maximaler Sauerstoffversorgung im WARBURGSchen Apparat weitgehend unabhängig von Tierart und Organart einen O Verbrauch von 0.2 cm<sup>3</sup> pro 1 g Trockensubstanz in der Minute aufweisen Für den Menschen ist das etwa das 18fache der tatsächlich im Leben gefundenen Werte Die Zellen erscheinen also fast wie fuhrerlose Massen lebendiger Substanz die ein Spielball ihrer Umgebung geworden sind Sie sind zwar Quelle dessen was wir Leben nennen aber die Intensität und Richtung ihres Stromens bestimmen offenbar der Hauptsache nach die beiden großen Regulationssysteme die Inkretdrüsen und vor allem das Nervensystem (GRAFE (Z))

HOFMEISTER hatte früher für den Blutfettspiegel einen besonders wichtigen Indikator für den Fettumsatz die Hypothese aufgestellt daß seine Konstanz durch direkte chemische Einwirkung auf die Fettzellen etwa ähnlich wie GRAFE u MEYTHALER später nach Art einer normalen Kurzschlußreaktion als einen Regulationsweg für den Kohlenhydratstoffwechsel hinsichtlich der Insulinproduktion nachwiesene zustande kam Die Möglichkeit einer solchen lokalen Regulation ist nicht auszuschließen aber sie mußte erst bewiesen werden

Sicher dagegen ist der Nervenreiz Daß das Nervensystem hat offenbar wie schon erwähnt unter anderem die Aufgaben den Zellstoffwechsel in allen seinen Komponenten zu bremsen Daß das Fettgewebe seine eignen in ihm freilebenden Nervenfasern besitzt wurde schon erwähnt BOEKE nimmt an daß sie parasympathischen Ursprungs sind

Wird das Fett von seinen Nervenbindungen getrennt so fängt es an zu wuchern Fett einzulagern und aus Kohlenhydraten Fett zu bilden So kann die Fettmenge bis zu 105% des Ausgangswertes ansteigen Dieser Prozeß findet in der Regel erst seinen Abschluß wenn die Nerven wieder regeneriert sind oder eine neue Nervenversorgung aus der Nachbarschaft sich eingestellt hat was gewöhnlich nach einigen Wochen der Fall ist (HAUSBERGER u a [Lit bei GLATZEL (Z)])

Es ist bemerkenswert daß im Hunger das entnervte Fettgewebe nur sehr schwer und langsam sein Fett abgibt Das geschieht erst wenn das übrige Körperfett schon weitgehend eingeschmolzen ist

Bei der Auffütterung soll das entnervte Fettgewebe nach KURÉ OI OKINAKA im Gegensatz zu HAUSBERGER sich langsamer wieder mit Fett anreichern als in der Norm

Durchschneidung größerer spinaler Nerven bedingt in dem peripheren Versorgungsgebiet oft Fettansatz weitgehend unabhängig von der Höhe des Blutfettes ja sogar bei Hypolipämie (HAUSBERGER) Hierbei handelt es sich nicht nur um eine Blutfett-speicherung sondern auch um eine Fettbildung aus Glykogen (WESTHEIMER) Sie tritt auch bei ausschließlicher Kohlenhydratnahrung ein (BAUER u WASSERMANN)

HAUSBERGER sowie KURÉ u Mitarb haben den Einfluß der Vorder- und Hinterwurzeln von denen die ersteren sympathische die letzteren parasympathische Fasern führen getrennt untersucht Bei Durchschneidung der vorderen Wurzeln nahm das Fettgewebe der entsprechenden Seite zu Den gleichen Effekt hatte Sympathicusentfernung während Reizung der gleichen Wurzeln das Fett zum Schwinden brachte Das Ergebnis war das gleiche wenn die parasympathischen Fasern führenden hinteren Wurzeln oder das Spinalganglion ausgeschaltet wurden Daraus muß gefolgert werden daß der Sympathicus das hemmende also fett abgebende der Parasympathicus das fettaufbauende System ist

In jedem Falle handelt es sich also um vegetative Nerven. In gleicher Pichtung spricht ein großes klinisches Material das GOERING und PAAB zusammengestellt haben. Erwähnt sei die Hemihyper- und atrophie des Fettgewebes einer ganzen Körperseite oder von Teilen von ihr die später auch zu besprechende Lipodystrophia progrediva sowie gewisse Formen der Lipomatose und Sklerodermie.

Wo aber sitzt die übergeordnete Stelle von der alle diese vegetativen Fasern entspringen und die die normale Fettverteilung und den normalen Fettumsatz regelt?

Fettstoffwechselzentrum ERBILIN stellte in W. zuerst fest daß der Fettstoffwechsel sich von den verschiedensten Stellen des Gehirns beeinflussen läßt und ASCHNER hat wohl als erster ein Fettstoffwechselzentrum am Boden des Zwischenhirns vermutet. Eine Fülle von klinischen Beobachtungen bei Entzündungen und Tumoren die zur Fettsucht führten der sogenannten cerebralen Form deuteten in die gleiche Pichtung. GOERING und PAAB haben sie bis 192—24 zusammengestellt und seit dem haben sie sich noch vervielfacht. Besonders erwähnt sei ein Fall von LUCI in dem ein weicher hamorrhagischer Pontumor ohne Läsion der Hypophyse den Boden des Zwischenhirns durchsetzte und zu Fettsucht führte. Solche und ähnliche Beobachtungen haben dann ERBILIN, ASCHNER, OPPENHEIMER (lit. bei GOERING) u. a. veranlaßt den Schwerpunkt für die Fettregulation von der Hypophyse in das Zwischenhirn zu verlegen. Den zwingenden Beweis daß hier tatsächlich das postulierte Zentrum für den Fettstoffwechsel gelegen ist erbrachten aber erst GRAFE u. Mitarb. STIECK, GRUNTHAL u. MULHOLLAND. Sie setzten bei zahlreichen großen Hunden mit feinsten Kanülen durch die ein Tropfen von absolutem Alkohol oder von Argentumnitricumlösung injiziert wurde im Zwischenhirn umschriebene Netze, deren Sitz, Ausdehnung und Sekundärwirkungen von GRUNTHAL mit den modernsten histologischen Methoden kontrolliert wurden. In zahlreichen Fällen kam es neben einer manchmal eintretenden 2 f. erheblichen Stoffwechselenkung zur Ausbildung einer generellen Adipositas und zwar auch dann wenn in der Ernährung dem verminderten Bedarfe Rechnung getragen wurde. In den meisten Fällen konnte eine Mitbeteiligung der Hypophyse histologisch ausgeschlossen werden.

In allen Fällen von Verwendung von Argentumnitricum Injektionen wurden Schädigungen der Kerne des Hohlengraus des 3. Ventrikels und zwar im wesentlichen der Kerne gefunden deren Verletzungen nach eigenen Untersuchungen auch Störungen auf anderen Gebieten des Stoffwechsel (Wärmehaushalt, Gesamt-oxidationen, Zuckerstoffwechsel) bedingt. Oft schon zu Anfang und auf die Dauer immer traten aber die Veränderungen im Fettstoffwechsel isoliert in die Erscheinung und blieben bestehen. Scharfere Lokalisierungen waren nicht möglich.

HOESCH hat diese Versuche sowohl bei Hunden wie auch bei Kaninchen bestätigt. KRAUSE neuerdings (1931) auch bei Ratten. Es besteht wohl auch kein Zweifel daß sie auf den Menschen übertragen werden können.

Damit ist ein Zentrum für den Fettstoffwechsel im Zwischenhirn ebenso gesichert wie die entsprechenden Zentren in gleicher Gegend für den Kohlenhydrat- und Eiweißumsatz. Hier haben wir die übergeordnete Stelle für die Regulation des Fettumsatzes anzunehmen. Wenn GLATZEL [(Z) S. 606] behauptet der histologische Nachweis der intakten Hypophyse wäre noch kein Beweis dafür daß sie auch funktionell normal geblieben ist, so ist darauf zu antworten daß beim Entstehen der Fettsucht sich wahrscheinlich nach dem Prinzip der doppelten und mehrfachen Sicherungen auch die Funktion der Hypophyse geändert hat. Ist das aber nicht primär geschehen sondern sekundär, da wahrscheinlich die Hypophyse Vollzugsorgan für die Regulation des Fettstoffwechsels ist.

dieselben Schicksale haben aber wir sind noch nicht in der Lage von einer Sonderregulation von Cholesterin oder Lecithin zu reden

Der Stoffwechsel der Zelle wird vom Nervensystem enorm gedrosselt das zeigten Gewebsatmungsversuche von BUCHNER u GRAFE sowie GRAFE REINWEIN u SINOFF die bei 40 C und maximaler Sauerstoffversorgung im WARBURG'schen Apparat weitgehend unabhängig von Tierart und Organart einen O Verbrauch von 0.2 cm<sup>3</sup> pro 1 g Trockensubstanz in der Minute aufweisen Für den Menschen ist das etwa das 18fache der tatsächlich im Leben gefundenen Werte Die Zellen erscheinen also fast wie fuhrerlose Massen lebendiger Substanz die ein Spielball ihrer Umgebung geworden sind Sie sind zwar Quelle dessen was wir Leben nennen aber die Intensität und Richtung ihres Stromens bestimmen offenbar der Hauptsache nach die beiden großen Regulationssysteme die Inkretdrüsen und vor allem das Nervensystem [GRAFE (Z)]

HOFMEISTER hatte früher für den Blutfettspiegel einen besonders wichtigen Indicator für den Fettumsatz die Hypothese aufgestellt daß seine Konstanz durch direkte chemische Einwirkung auf die Fettzellen etwa ähnlich wie GRAFE u MEYTHALER später nach Art einer normalen Kurzschlußreaktion als einen Regulationsweg für den Kohlenhydratstoffwechsel hinsichtlich der Insulinproduktion nachwiesen zustande kam Die Möglichkeit einer solchen lokalen Regulation ist nicht auszuschließen aber sie mußte erst bewiesen werden

Sicher dagegen ist der Nerven einfluß Das Nervensystem hat offenbar wie schon erwähnt unter anderem die Aufgaben den Zellstoffwechsel in allen seinen Komponenten zu bremsen Daß das Fettgewebe seine eignen in ihm freilebenden Nervenfasern besitzt wurde schon erwähnt BOEKE nimmt an daß sie parasympathischen Ursprungs sind

Wird das Fett von seinen Nervenbindungen getrennt so fängt es an zu wuchern Fett einzulagern und aus Kohlenhydraten Fett zu bilden So kann die Fettmenge bis zu 100% des Ausgangswertes ansteigen Dieser Prozeß findet in der Regel erst seinen Abschluß wenn die Nerven wieder regeneriert sind oder eine neue Nervenversorgung aus der Nachbarschaft sich eingestellt hat was gewöhnlich nach einigen Wochen der Fall ist (HAUSBERGER u a [Lit bei GLATZEL (Z)])

Es ist bemerkenswert daß im Hunger das entnervte Fettgewebe nur sehr schwer und langsam sein Fett abgibt Das geschieht erst wenn das übrige Körperfett schon weitgehend eingeschmolzen ist

Bei der Auffütterung soll das entnervte Fettgewebe nach KURÉ OI OKINAKA im Gegensatz zu HAUSBERGER sich langsamer wieder mit Fett anreichern als in der Norm

Durchschneidung größerer spinaler Nerven bedingt in dem peripheren Versorgungsgebiet oft Fettansatz weitgehend unabhängig von der Höhe des Blutfettes ja sogar bei Hypolipämie (HAUSBERGER) Hierbei handelt es sich nicht nur um eine Blutfettspeicherung sondern auch um eine Fettbildung aus Glykogen (WERTHEIMER) Sie tritt auch bei ausschließlicher Kohlenhydratnahrung ein (BAUER u WASSERMANN)

HAUSBERGER sowie KURÉ u Mitarb haben den Einfluß der Vorder und Hinterwurzeln von denen die ersteren sympathische die letzteren parasympathische Fasern führen getrennt untersucht Bei Durchschneidung der vorderen Wurzeln nahm das Fettgewebe der entsprechenden Seite zu Den gleichen Effekt hatte Sympathicusentfernung während Reizung der gleichen Wurzeln das Fett zum Schwenden brachte Das Ergebnis war das gleiche wenn die parasympathischen Fasern führenden hinteren Wurzeln oder das Spinalganglion ausgeschaltet wurden Daraus muß gefolgert werden daß der Sympathicus das hemmende also fett abgebende der Parasympathicus das fettaufbauende System ist

In jedem Falle handelt es sich also um vegetative Nerven. In gleicher Richtung spricht ein großes klinisches Material das GOERING und PAAB zusammengestellt haben. Erwähnt sei die Hemihyper- und -atrophie des Fettgewebes einer ganzen Körperseite oder von Teilen von ihr die später auch zu besprechende Lipodystrophia progressiva sowie gewisse Formen der Lipomatose und Sklerodermie.

Wo aber sitzt die übergeordnete Stelle von der alle diese vegetativen Fasern entspringen und die die normale Fettverteilung und den normalen Fettumsatz regelt?

Fettstoffwechselzentrum. FRÖHEIM stellte in W. zuerst fest daß der Fettstoffwechsel sich von den verschiedensten Stellen des Gehirns beeinflussen läßt und ASCHNER hat wohl als erster ein Fettstoffwechselzentrum im Boden des Zwischenhirns vermutet. Eine Fülle von klinischen Beobachtungen bei Entzündungen und Tumoren die zur Fettsucht führten der sogenannten cerebralen Form deuteten in die gleiche Richtung. GOERING und PAAB haben sie bis 1922—24 zusammengestellt und seit dem haben sie sich noch vervielfacht. Besonders erwähnt sei ein Fall von LUCE in dem ein weicher hamorrhagischer Pons tumor ohne Läsion der Hypophyse den Boden des Zwischenhirns durchsetzte und zu Fettsucht führte. Solche und ähnliche Beobachtungen haben dann ERDHEIM, ASCHNER, OPPENHEIMER (lit. bei GOERING) u. a. veranlaßt den Schwerpunkt für die Fettregulation von der Hypophyse in das Zwischenhirn zu verlegen. Den zwingenden Beweis daß hier tatsächlich das postulierte Zentrum für den Fettstoffwechsel gelegen ist erbrachten aber erst GRAFE u. Mitarb. STRIECK, GRÜTHAL u. MÜLLHOLLAND. Sie setzten bei zahlreichen großen Hunden mit feinstem Kanül durch die ein Tropfen von absolutem Alkohol oder von Argentumnitricumlösung injiziert wurde im Zwischenhirn umschriebene Nekrosen deren Sitz, Ausdehnung und Sekundärwirkungen von GRÜTHAL mit den modernsten histologischen Methoden kontrolliert wurden. In zahlreichen Fällen kam es neben einer manchmal eintretenden z. T. erheblichen Stoffwechselstörung zur Ausbildung einer generellen Adipositas und zwar auch dann wenn in der Ernährung, dem verminderten Bedarfe Rechnung getragen wurde. In den meisten Fällen konnte eine Mitbeteiligung der Hypophyse histologisch ausgeschlossen werden.

In allen Fällen von Verwendung von Argentumnitricum Injektionen wurden Schädigungen der Kerne des Hohlengraus des 3. Ventrikels und zwar im wesentlichen der Kerne gefunden deren Verletzungen nach eigenen Untersuchungen auch Störungen auf anderen Gebieten des Stoffwechsel (Wärmehaushalt, Gesamtoxydationen, Zuckerstoffwechsel) bedingt. Oft schon zu Anfang und auf die Dauer immer traten aber die Veränderungen im Fetthaushalt isoliert in die Erscheinung und blieben bestehen. Scharfere Lokalisierungen waren nicht möglich.

HOESEN hat diese Versuche sowohl bei Hunden wie auch bei Kaninchen bestätigt. KRYWETZ neuerdings (1931) auch bei Ratten. Es besteht wohl auch kein Zweifel daß sie auf den Menschen übertragen werden können.

Damit ist ein Zentrum für den Fettstoffwechsel im Zwischenhirn ebenso gesichert wie die entsprechenden Zentren in gleicher Gegend für den Hohlengraus und Eiweißumsatz. Hier haben wir die übergeordnete Stelle für die Regulation des Fettumsatzes anzunehmen. Wenn GLATZEL [(7) S. 506] behauptet der histologische Nachweis der intakten Hypophyse wäre noch kein Beweis dafür daß sie auch funktionell normal geblieben ist so ist darauf zu antworten daß beim Entstehen der Fettsucht sich wahrscheinlich nach dem Prinzip der doppelten und mehrfachen Sicherungen auch die Funktion der Hypophyse geändert hat. Es ist das aber nicht primär geschehen sondern sekundär da wahrscheinlich die Hypophyse Vollzugsorgan für die Regulation des Fettstoffwechsels ist.

dieselben Schicksale haben aber wir sind noch nicht in der Lage von einer Sonderregulation von Cholesterin oder Lecithin zu reden

Der Stoffwechsel der Zelle wird vom Nervensystem enorm gedrosselt das zeigten Gewebsatmungsversuche von BUCHNER u GRAFE sowie GRAFE PLINWEIN u SINGR die bei 40° C und maximaler Sauerstoffversorgung im WARBURGSchen Apparate weitgehend unabhängig von Tierart und Organart einen O Verbrauch von 0.2 cm<sup>3</sup> pro 1 g Trockensubstanz in der Minute aufweisen Für den Menschen ist das etwa das 18fache der tatsächlich im Leben gefundenen Werte Die Zellen erscheinen also fast wie fuhrerlose Massen lebendiger Substanz die ein Spielball ihrer Umgebung geworden sind Sie sind zwar Quelle dessen was wir Leben nennen aber die Intensität und Richtung ihres Stromens bestimmen offenbar der Hauptsache nach die beiden großen Regulationsysteme die Inkretdrüsen und vor allem das Nervensystem [GRAFE (Z)]

HOFMEISTER hatte früher für den Blutfettspiegel einen besonders wichtigen Indikator für den Fettumsatz die Hypothese aufgestellt daß seine Konstanz durch direkte chemische Einwirkung auf die Fettzellen etwa ähnlich wie GRAFE u MEYTHALER später nach Art einer normalen Kurzschlußreaktion als einen Regulationsweg für den Kohlenhydratstoffwechsel hinsichtlich der Insulinproduktion nachweisen zustande kam Die Möglichkeit einer solchen lokalen Regulation ist nicht auszuschließen aber sie mußte erst bewiesen werden

Sicher dagegen ist der Nerven einfluß Das Nervensystem hat offenbar wie schon erwähnt unter anderem die Aufgaben den Zellstoffwechsel in allen seinen Komponenten zu bremsen Daß das Fettgewebe seine eignen in ihm freilebenden Nervenfasern besitzt wurde schon erwähnt BOEKE nimmt an daß sie parasympathischen Ursprungs sind

Wird das Fett von seinen Nervenbindungen getrennt so fängt es an zu wuchern Fett einzulagern und aus Kohlenhydraten Fett zu bilden So kann die Fettmenge bis zu 105% des Ausgangswertes ansteigen Dieser Prozeß findet in der Regel erst seinen Abschluß wenn die Nerven wieder regeneriert sind oder eine neue Nervenversorgung aus der Nachbarschaft sich eingestellt hat was gewöhnlich nach einigen Wochen der Fall ist (HAUSBERGER u a [Lit bei GLATZEL (Z)])

Es ist bemerkenswert daß im Hunger das entnervte Fettgewebe nur sehr schwer und langsam sein Fett abgibt Das geschieht erst wenn das übrige Körperfett schon weitgehend eingeschmolzen ist

Bei der Auffütterung soll das entnervte Fettgewebe nach KURÉ OI OKINAKA im Gegensatz zu HAUSBERGER sich langsamer wieder mit Fett anreichern als in der Norm

Durchschneidung größerer spinaler Nerven bedingt in dem peripheren Versorgungsbereich oft Fettansatz weitgehend unabhängig von der Höhe des Blutfettes ja sogar bei Hypolipämie (HAUSBERGER) Hierbei handelt es sich nicht nur um eine Blutfettspeicherung sondern auch um eine Fettbildung aus Glykogen (WERTHEIMER) Sie tritt auch bei ausschließlicher Kohlenhydratnahrung ein (BAUER u WASSERMANN)

HAUSBERGER sowie KURÉ u Mitarb haben den Einfluß der Vorder und Hinterwurzeln von denen die ersteren sympathische die letzteren parasympathische Fasern führen getrennt untersucht Bei Durchschneidung der vorderen Wurzeln nahm das Fettgewebe der entsprechenden Seite zu Den gleichen Effekt hatte Sympathicusentfernung während Reizung der gleichen Wurzeln das Fett zum Schwinden brachte Das Ergebnis war das gleiche wenn die parasympathischen Fasern führenden hinteren Wurzeln oder das Spinalganglion ausgeschaltet wurden Daraus muß gefolgert werden daß der Sympathicus das hemmende also fett abgebende der Parasympathicus das fettaufbauende System ist

In jedem Falle handelt es sich also um vegetative Nerven. In gleicher Richtung spricht ein großes klinisches Material das GOERING und RAAB zusammengestellt haben. Erwähnt sei die Hemihyper- und atrophie des Fettgewebes einer ganzen Körperseite oder von Teilen von ihr die später auch zu besprechende Lipodystrophia progressiva sowie gewisse Formen der Lipomato- und Sklerodermie.

Wo aber sitzt die übergeordnete Stelle von der alle diese vegetativen Fasern entspringen und die die normale Fettverteilung und den normalen Fettumsatz regelt?

Fettstoffwechselzentrum. ERDHEIM stellte in W. zuerst fest daß der Fettstoffwechsel sich von den verschiedensten Stellen des Chirnis beeinflussen läßt und ASCHNER hat wohl als erster ein Fettstoffwechselzentrum am Boden des Zwischenhirns vermutet. Eine Fülle von klinischen Beobachtungen bei Entzündungen und Tumoren die zur Fettsucht führten der sogenannten cerebralen Form deuteten in die gleiche Richtung. GOERING und RAAB haben sie bis 1932—24 zusammengestellt und seit dem haben sie sich noch vervielfacht. Besonders erwähnt sei ein Fall von LUCE in dem ein weicher hamorrhagischer Pons-tumor ohne Läsion der Hypophyse den Boden des Zwischenhirns durchsetzte und zu Fettsucht führte. Solche und ähnliche Beobachtungen haben dann ERDHEIM, ASCHNER, OPPENHEIMER (lat bei GOERING) u. a. veranlaßt den Schwerpunkt für die Fettregulation von der Hypophyse in das Zwischenhirn zu verlegen. Den zwingenden Beweis daß hier tatsächlich das postulierte Zentrum für den Fettstoffwechsel gelegen ist erbrachten aber erst GRAFE u. Mitarb. STRIECK, GUNTHER u. MULHOLLAND. Sie setzten bei zahlreichen großen Hunden mit feinsten Kanülen durch die ein Tropfen von absolutem Alkohol oder von Argentum nitricumlösung injiziert wurde im Zwischenhirn umschriebene Nekrosen deren Sitz Ausdehnung und Sekundärwirkungen von GUNTHER mit den modernsten histologischen Methoden kontrolliert wurden. In zahlreichen Fällen kam es neben einer manchmal eintretenden z. T. erheblichen Stoffwechselstörung zur Ausbildung einer generellen Adipositas und zwar auch dann wenn in der Ernährung der verminderten Bedarfe Rechnung getragen wurde. In den meisten Fällen konnte eine Mitbeteiligung der Hypophyse histologisch ausgeschlossen werden.

In allen Fällen von Verwendung von Argentum nitricum Injektionen wurden Schädigungen der Kerne des Hohlraumraums des 3. Ventrikels und zwar im wesentlichen der Kerne gefunden deren Verletzungen nach eigenen Untersuchungen auch Störungen auf anderen Gebieten des Stoffwechsel (Wärmehaushalt, Gesamt-oxydationen, Zuckerstoffwechsel) bedingt. Oft schon zu Anfang und auf die Dauer immer traten aber die Veränderungen im Fetthaushalt isoliert in die Erscheinung und blieben bestehen. Schärfere Lokalisierungen waren nicht möglich.

Hörsen hat diese Versuche sowohl bei Hunden wie auch bei Kaninchen bestätigt. KERNER neuerdings (1931) auch bei Ratten. Es besteht wohl auch kein Zweifel daß sie auf den Menschen übertragen werden können.

Damit ist ein Zentrum für den Fettstoffwechsel im Zwischenhirn ebenso gesichert wie die entsprechenden Zentren in gleicher Gegend für den Kohlenhydrat- und Eiweißumsatz. Hier haben wir die übergeordnete Stelle für die Regulation des Fettumsatzes anzunehmen. Wenn GLATZEL [(2) S. 506] behauptet der histologische Nachweis der intakten Hypophyse wäre noch kein Beweis dafür daß sie auch funktionell normal geblieben ist so ist darauf zu antworten daß beim Entstehen der Fettsucht sich wahrscheinlich nach dem Prinzip der doppelten und mehrfachen Sicherungen auch die Funktion der Hypophyse geändert hat. Es ist das aber nicht primär geschehen sondern sekundär da wahrscheinlich die Hypophyse Vollzugsorgan für die Regulation des Fettstoffwechsels ist.

## Die Erkrankungen des Fettstoffwechsels

dieselben Schicksale haben aber nur sind noch nicht in der Lage von einer Sondenregulation von Cholesterin oder Lecithin zu reden

Der Stoffwechsel der Zelle wird vom Nervensystem enorm gedrosselt das zeigen Gewebsatmungsversuche von BUCHNER u GRAFE sowie GRAFE REINWEIN u SINGER die bei 40 °C und maximaler Sauerstoffversorgung im Warburgschen Apparat weitgehend unabhängig von Tierart und Organart einen O Verbrauch von 0,2 cm<sup>3</sup> pro 1 g Trockensubstanz in der Minute aufweisen Für den Menschen ist das etwa das 18fache der tatsächlich im Leben gefundenen Werte Die Zellen erscheinen also fast wie fuhrerlose Massen lebendiger Substanz die ein Spielball ihrer Umgebung geworden sind Sie sind zwar Quelle dessen was wir Lebensenergie aber die Intensität und Pichtung ihres Stromens bestimmen offenbar der Hauptsache nach die beiden großen Regulationsysteme die Inkretdrüsen und vor allem das Nervensystem [GRAFE (Z)]

HOFMEISTER hatte früher für den Blutfettspiegel einen besonders wichtigen Indikator für den Fettumsatz die Hypothese aufgestellt daß seine Konstanz durch direkte chemische Einwirkung auf die Fettzellen etwa ähnlich wie GRAFE u MEYTHALEN später nach Art einer normalen Kurzschlußreaktion als einen Regulationsweg für den Kohlenhydratstoffwechsel hinsichtlich der Insulinproduktion nachwiesens zustande kam Die Möglichkeit einer solchen lokalen Regulation ist nicht auszuschließen aber sie mußte erst bewiesen werden Sicher dagegen ist der Nervenreißfluß Das Nervensystem hat offenbar zwei schon erwähnt unter anderem die Aufgaben des Zellstoffwechsels in allen seinen Komponenten zu bremsen Daß das Fettgewebe seine eignen in ihm freilebenden Nervenfasern besitzt wurde schon erwähnt BOFFE nimmt an daß sie parasympathischen Ursprungs sind

Wird das Fett von seinen Nervenbindungen getrennt so fängt es an zu wuchern Fett einzulagern und aus Kohlenhydraten Fett zu bilden So kann die Fettmenge bis zu 100% des Ausgangswertes ansteigen Dieser Prozeß findet in der Regel erst seinen Abschluß wenn die Nerven wieder regeneriert sind oder eine neue Nervenversorgung aus der Nachbarschaft sich eingestellt hat was gewöhnlich nach einigen Wochen der Fall ist (HAUSBERGER u a [Lit bei GLATZEL (Z)]) Es ist bemerkenswert daß im Hunger das entnervte Fettgewebe nur sehr schwer und langsam sein Fett abgibt Das geschieht erst wenn das übrige Körperfett schon weitgehend eingeschmolzen ist Bei der Auffütterung soll das entnervte Fettgewebe nach KURÉ O OKINAKA im Gegensatz zu HAUSBERGER sich langsamer wieder mit Fett anreichern als in der Norm

Durchschneidung größerer spinaler Nerven bedingt in dem peripheren Versorgungsbereich oft Fettdiätitis weitgehend unabhängig von der Höhe des Blutfettes ja sogar bei Hypolipämie (HAUSBERGER) Hierbei handelt es sich nicht nur um eine Blutfettstoffspeicherung sondern auch um eine Fettbildung aus Glykogen (WERTHEIMER) Sie tritt auch bei ausschließlicher Kohlenhydratnahrung ein (BAUER u WASSERMANN)

HAUSBERGER sowie KURÉ u Vitarb haben den Einfluß der vorderen und hinteren Wurzeln von denen die ersten sympathischen die letzteren parasympathischen Fasern führen getrennt untersucht Bei Durchschneidung der vorderen Wurzeln nahm das Fettgewebe der entsprechenden Seite zu Den gleichen Effekt hatte Sympathicusentfernung während Reizung der gleichen Wurzeln das Fett zum Schwinden brachte Das Ergebnis war das gleiche wenn die parasympathischen Fasern führenden hinteren Wurzeln oder das Spinalganglion ausgeschaltet wurden Daraus muß gefolgert werden daß der Sympathicus das hemmende also fett abgebende der Parasympathicus das fettaufbauende System ist

Etwas besser sind wir über den Verlauf der *efferenten* Bahnen orientiert vor allem durch die Untersuchungen von WERTHEIMER und BERLIN. Sie ziehen vom Zwischenhirn durch die Medulla oblongata abwärts und verlassen das obere oder mittlere Brustmark. Durchschneidung dieses Teils des Rückenmarks verhindert die Mobilisierung der Fettdepots so daß selbst bei maximalem Phlorrhizin diabetes Hyperlipämie und Leberverfettung ausbleiben. Gleichzeitig sinkt oder erlischt die Ketogenese. Eine bereits vorhandene Fettleber verliert rasch ihr Fett. Durchschneidung des unteren Brustmarks ist ohne Einfluß auf Fettgehalt und Fettumsatz. Entnervung der A. hepatica wirkt wie obere Brustmarkdurchschneidung was dafür spricht daß die *efferenten* Bahnen zur Leber im Splanchnicus verlaufen. An Stelle des Fettschwundes kommt es zur Glykogeneinlagerung.

Nach Durchschneidung des 3. und 4. Brustsegmentes bleibt auch die Hyperlipämie nach schweren Blutverlusten und großen Veronaldozen aus.

Ein *efferenter* Nerv ist anscheinend auch der Vagus. Jedenfalls vermochte USUELLI nach doppelseitiger tiefer Vagusdurchschneidung 10—15 Tage später Hyperlipämien bis zum 3fachen der Norm zu erzielen. Die Hauptsteigerung betrifft dabei das Cholesterin. Die Fettdepots werden entleert und gleichzeitig nimmt der Fettgehalt der Leber um das Doppelte gegenüber der Norm zu. Es tritt also der antagonistische Einfluß gegenüber dem Sympathicus voll in die Erscheinung.

Über die *efferenten* Fasern für den Fettstoffwechsel bei den *Inkretdrüsen* ist leider noch zu wenig Sicheres und Detaillierteres bekannt. Daß sie vorhanden sind und in vegetativen Bahnen verlaufen, kann keinem Zweifel unterliegen. Nur bei der Hypophyse sind direkte Verbindungen mit dem Zwischenhirn durch den Hypophysenstiel auch histologisch festgestellt. Allerdings lassen sich afferente und efferente Fasern auch hier nicht trennen.

Ob die Inkretbildung und ausschüttung der Thyreoidea vom Sympathicus maßgebend beeinflußt wird ist noch strittig, obwohl die anatomischen Zusammenhänge klar sind. Die Stoffwechselsteigerung nach Halsympathicusreizung (HANEY) und die Abnahme der Warmeregulation nach Entfernung der Thyreoidea (ASHER) sprechen dafür. Ob auch die Carotissinuskerven deren elektrische Reizung eine starke Steigerung der Durchblutung und vielleicht auch der Inkretbildung der Schilddrüse bedingt (REYN) efferente Fettzentrumbahnen führen erscheint mir zweifelhaft. Der Hauptantrieb für die Schilddrüse erfolgt jedenfalls auf dem Blutwege durch das thyreotrope Hormon des Hypophysenhinterlappens.

Für die Nebennieren wird ein Zentrum im Brustmark angenommen, von wo die Nervenbahnen in den Splanchnicus verlaufen. Diese enthalten sowohl sympathische Fasern welche die Inkretbildung fördern sollen wie spinalparasympathische welche die Inkretabgabe auslösen (lit. bei MEISS). Nachgewiesen oder zum mindesten sehr wahrscheinlich gemacht ist das allerdings nur für das Nebennierenmark und sein Produkt das Adrenalin, aber es ist wohl schon aus anatomischen Gründen ziemlich sicher daß Ähnliches auch für die Nebennierenrinde gilt.

Der motorische Nerv für die Insulinproduktion ist nach den Untersuchungen von ZUNZ LA BARRÉ der Vagus. Er dürfte wohl direkt oder indirekt Fasern vom Fettzentrum führen. Daneben besteht auch eine Beteiligung sympathischer Fasern.

Die nervöse Versorgung der Keimdrüsen geschieht durch den sympathischen N. hypogastricus und den parasympathischen N. pelvicius die ihre Verbindungen bis hinauf ins Großhirn haben.

Wenn auch die Faserzüge im einzelnen oft nicht bekannt sind so spricht doch alles dafür daß das Regulationszentrum im Zwischenhirn vor allem durch das



# Die Erkrankungen des Fettstoffwechsels

Die anatomischen und funktionellen Beziehungen zwischen dieser Inkretdrüse und dem Zwischenhirn sind so eng, daß eine scharfe Trennung für die meisten Vorgänge vor allem wohl auf dem Gebiete des Stoffwechsels kaum möglich ist, so daß man mit Recht von einem Zwischenhirn Hypophysensystem gesprochen hat.

Welches ist nun der adäquate Reiz für das nachgewiesene hypothalamische Zentrum? Neuere Untersuchungen von BROBECK sowie GARNIER u. MAYER nehmen im Hypothalamus sehr empfindliche Chemoreceptoren an, die auf die Änderungen des Blutzuckers ansprechen sollen. Sinkt er unter die normale Höhe, so meldet sich der Hunger und es kommt zu vermehrter Nahrungsaufnahme. Bei seinem Steigen über die Norm soll beim Fettsüchtigen die Nahrungsaufnahme nicht absinken, so daß es zur Fettablagerung kommt.

Wenn auch der Blutzucker als adäquater Reiz sicher eine sehr große Rolle spielt, so scheint es mir doch zweifelhaft, ob er der einzigste ist und andere Blutbestandteile für diese Regulation bedeutungslos sind.

Zunächst könnte man auch an die Höhe des Blutfettspiegels denken. Dieser ist wie beim Blutzucker außerordentlich konstant. Das gilt nicht nur für Neutralfett, sondern auch für die Lipide. Er beträgt beim Menschen nach den Zusammenstellungen von BURGER und PRUSSAK 0,77% für das Gesamtfett, davon 0,16% für Cholesterin und 0,18% für Lecithin. Bei Tieren sind die Werte z.T. sehr erheblich niedriger, beim Kaninchen nur 0,18%. Die Bedeutung dieser Konstanz ist vorläufig noch unklar. Es liegt hier auch keine einfache Analogie zum Blutzucker vor, denn einmal ist es fraglich, ob jede Körperzelle Fett verbrennen kann, und ferner ist das Blutfett ja ein Gemisch verschiedener Fette.

Aber die Konstanz ist da und wird normalerweise ziemlich zah festgehalten. Das ist weder ein Zufall noch geschieht es von allein. Es ist vielmehr ein Organisationsprinzip des Organismus, das von irgendeiner Stelle aufrecht erhalten werden muß. Ob dieser Ort wie sehr nahe liegt, ist strittig. Zwischen ihm ist läßt sich ähnlich wie beim Blutzucker mit der eleganten Anastomosenmethode von ZUNZ u. LA BARRE entscheiden. Leider liegen aber in W. bisher solche Versuche noch nicht vor. Wenigstens war es bis 1933, als ich mit LA BARRE zuletzt über diese Dinge sprach, noch nicht der Fall.

Chemische Stoffe denen man eine Einwirkung auf das Fettzentrum zuschreibt sind Lipoitrin, Phlorrhizin und Veronal. Die Lipamine senkende Wirkung des Lipoitrins unterbleibt nach Zerstörung von Tubercinereum und Infundibulum (RAAB). Auch mechanische Reizungen durch Druck sind möglich. So sahen MOLNAR u. MARSOVSKI nach Kaliuminspritzung in die Cisterna cerebelli medialis eine deutliche Verminderung des Fettgehaltes von Leber, Nieren und Muskulatur. Weitere Impulse werden dem Zentrum aber wahrscheinlich auf afferenten Nervenbahnen zufließen.

Sichergestellt ist das für das Großhirn, wenn man die Lipamine als Indicator benutzt, wozu man wohl berechtigt ist. Diese wird bei Hunden und Katzen gesteigert nach psychischer Erregung (HINWICH u. FOULSTON). Dasselbe ist der Fall bei der elektrischen Reizung der Moten bei Katzen (HINWICH u. Mitarb.), wobei es ungeklärt bleibt, ob der Reiz hier direkt dem Zentrum zugeleitet wird oder den Weg über das Großhirn (Schmerz, Angstreflex usw.) nimmt. Beweiskräftige Durchschneidungs- oder Reizungsversuche von Nerven stehen bisher noch aus. Sie werden sehr schwer, man überhaupt zu trennen sein, da efferente und afferente Bahnen in ihnen kaum zu trennen sein werden. Solche Versuche wurden wahrscheinlich zeigen, daß in vielen Nerven afferente Bahnen für den Fettumsatz verlaufen.

Etwas besser sind wir über den Verlauf der *efferenten* Bahnen orientiert vor allem durch die Untersuchungen von WERTHEIMER und BRILL. Sie ziehen vom Zwischenhirn durch die Medulla oblongata abwärts und verlassen das obere oder mittlere Brustmark. Durchschneidung dieses Teils des Rückenmarks verhindert die Mobilisierung der Fettdepots so daß selbst bei maximalem Phlorrhizin diabetes Hyperlipämie und Leberverfettung ausbleiben. Gleichzeitig sinkt oder erlischt die Ketogenese. Eine bereits vorhandene Fettleber verliert rasch ihr Fett. Durchschneidung des unteren Brustmarks ist ohne Einfluß auf Fettgehalt und Fettumsatz. Entfernung der A. hepatica wirkt wie obere Brustmarkdurchschneidung was dafür spricht daß die *efferenten* Bahnen zur Leber im Sympathicus verlaufen. An Stelle des Fettschwundes kommt es zur Glykogenumlagerung.

Nach Durchschneidung des 3 und 4 Brustsegmentes bleibt auch die Hyperlipämie nach schweren Blutverlusten und großen Verwundungen aus.

Ein *efferenter* Nerv ist anscheinend auch der Vagus. Jedenfalls vermochte USSELL nach doppelseitiger tiefer Vagusdurchschneidung 10—15 Tage später Hyperlipämien bis zum 3fachen der Norm zu erzielen. Die Hauptsteigerung betrifft dabei das Cholesterin. Die Fettdepots werden entleert und gleichzeitig nimmt der Fettgehalt der Leber um das Doppelte gegenüber der Norm zu. Es tritt also der antagonistische Einfluß gegenüber dem Sympathicus voll in die Erscheinung.

Über die *efferenten* Fasern für den Fettstoffwechsel bei den *Inkretdrüsen* ist leider noch zu wenig Sicheres und Detaillierteres bekannt. Daß sie vorhanden sind und in vegetativen Bahnen verlaufen kann keinem Zweifel unterliegen. Nur bei der Hypophyse sind direkte Verbindungen mit dem Zwischenhirn durch den Hypophysenstiel auch histologisch festgestellt. Allerdings lassen sich afferente und efferente Fasern auch hier nicht trennen.

Ob die Inkretbildung und ausschüttung der Thyreoidea vom Sympathicus maßgebend beeinflusst wird ist noch strittig obwohl die anatomischen Zusammenhänge klar sind. Die Stoffwechselsteigerung nach Halsympathicusreizung (HANEY) und die Abnahme der Wärmeregulation nach Entfernung der Thyreoidea (ASHER) sprechen dafür. Ob auch die Carotissinusnerven deren elektrische Reizung eine starke Steigerung der Durchblutung und vielleicht auch der Inkretbildung der Schilddrüse bedingt (PERR) efferente Fettzentrumbahnen führen erscheint mir zweifelhaft. Der Hauptantrieb für die Schilddrüse erfolgt jedenfalls auf dem Blutwege durch das thyreotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens.

Für die Nebennieren wird ein Zentrum im Brustmark angenommen von wo die Nervenbahnen in den Sympathicus verlaufen. Diese enthalten sowohl sympathische Fasern welche die Inkretbildung fördern sollen wie spinalparasympathische welche die Inkretabgabe auslösen (Lit. bei M. PERR). Nachgewiesen oder zum mindesten sehr wahrscheinlich gemocht ist das allerdings nur für das Nebennierenmark und sein Produkt das Adrenalin aber es ist wohl schon aus anatomischen Gründen ziemlich sicher daß Ähnliches auch für die Nebennierenrinde gilt.

Der motorische Nerv für die Insulinproduktion ist nach den Untersuchungen von ZUNZ LA BARRE der Vagus. Er dürfte wohl direkt oder indirekt Fasern vom Fettzentrum führen. Daneben besteht auch eine Beteiligung sympathischer Fasern.

Die nervöse Versorgung der Keimdrüsen geschieht durch den sympathischen N. hypogastricus und den parasympathischen N. pelvici; die ihre Verbindungen bis hinauf ins Großhirn haben.

Wenn auch die Faserzüge im einzelnen oft nicht bekannt sind so spricht doch alles dafür daß das Regulationszentrum im Zwischenhirn vor allem durch das

## Die Erkrankungen des Fettstoffwechsels

vegetative Nervensystem mit allen am Fettstoffwechsel beteiligten Organen wie Fettdepots Leber und Hauptinkretordrüsen vielleicht sogar mit jeder Körperzelle in Verbindung steht. Wie die Regulation im einzelnen erfolgt ist noch ein Rätsel und wird es vielleicht stets bleiben. Wir haben auf diesem Gebiete der Stoffwechselvorgänge beim Warmblüter vielleicht den feinsten und kompliziertesten Mechanismus vor uns den es überhaupt auf der Welt gibt.

Man denkt unwillkürlich an den Kapitän eines großen modernen Ozeandampfers der auf seiner Kommandobrücke vor einer Riesenschalttafel steht. Dauern gehen ihm von den verschiedensten Stellen des Schiffes durch Telefon Radar oder Lichtsignale Nachrichten zu auf die hin er sofort die zum tadellosen Funktionieren des Schiffes und seiner richtigen Fahrt notwendigen Anordnungen an die dafür geeigneten Stellen gibt.

Der entscheidende Unterschied gegenüber einem nervösen Regulationszentrum ist aber daß die zweckmäßigen Maßnahmen beim Kapitän von einem denkenden bewußten Gehirn getroffen werden beim Nervenzentrum aber nach Art des telefonischen Fernselbstwählverkehrs automatisch und normalerweise unfehlbar sicher in die Wege geleitet werden.

Diese außerordentlich komplizierte selbsttätige Regulationszentrale bedarf zu ihrer Wirkung in der Peripherie der Energiezufuhr. Zwar kann sie auf eine begrenzte Zeit auch auf Hunger umschalten. Im allgemeinen ist sie aber in ihrem Betriebe von Art und Menge der Nahrungszufuhr abhängig. Diese aber wird von außerhalb ihres engeren Bereiches geklungen. Faktoren wie Appetit und Beschaffungsmöglichkeiten bestimmen.

Ein endogen bestimmender Faktor der auf sie als übergeordnete Befehlsstelle einwirkt ist die Großhirnrinde oder das was wir Psyche nennen. So kann wie schon erwähnt Schreck und Angst vorübergehend in ihr Gefüge eingreifen. Aber auch andere psychische Einwirkungen sind möglich. Normalerweise kommt es aber sehr rasch wieder zu einem Ausgleich und der normale Präzisionsbetrieb stellt sich wieder von selbst her ohne unser Willen. Wissen Zutun ja selbst Bewußtwerden.

### d) Die Konstanz des Körpergewichtes und seine Aufrechterhaltung beim normalen Menschen

Wenn man wie der Verfasser und viele Ärzte und Laien viele Jahre hindurch in Zeiten normaler Ernährung und bei voller Gesundheit jeden Morgen nüchtern nach Blase und Darmentleerung sein Nachtgewicht kontrolliert so ist man immer wieder erstaunt daß es mit kleinen Schwankungen von wenigen hundert Gramm nach oben und unten die hauptsächlich durch Schwankungen im Wasserhaushalt und in der Entleerung des Darmes bedingt sind viele Jahre hindurch konstant bleibt trotz aller Schwankungen der täglichen Nahrungsaufnahme und Mollität. Selbst größere Gewichtszunahme und abnehmen wie sie durch Veränderungen der Lebensweise im Urlaub bei Bergtouren ja selbst bei Krankheiten auch einstellen werden sehr rasch wieder ausgeglichen. Am zähesten halt der Magere Leptosom sein Körpergewicht konstant.

Wenn auch die Körpermasse höchstens zu 18% aus Fett besteht und Wasser und Eiweißgehalt viel größeren Einfluß haben so darf man doch annehmen daß mit dem Körpergewicht auch die Fettmenge konstant geblieben ist. Wie ist das möglich? Ein Hauptregulativ ist zweifellos das Bedürfnis nach Nahrungsaufnahme das Hunger oder Appetitgefühl und sein Erlöschen das Sättigungsgefühl. Leider verfügen wir auch heute noch nicht über eine wirklich befriedigende Theorie über die Entstehung dieses elementarsten Naturtriebes. Das hängt wohl damit zusammen daß es wahrscheinlich keine einheitliche Genese

hat An Hypothesen hat es nicht gefehlt. Die meisten nehmen den Magen zum Ausgangspunkte, weil viele Menschen beim Hunger unangenehme Sensationen in der Magengegend haben. So machte A VON HALLER die Leere des Magens und das Aneinanderreiben der Schleimhäute für den Hunger verantwortlich, während Füllung zur Sättigung führen soll. Ware das richtig, so müßten Kranke die transduodenal ernährt werden, dauernd unter Hunger leiden und es müßte Magenauflösung mit Luft ein Sättigungsgefühl herbeiführen. Beides ist aber nicht der Fall. WEBER, CARLSON sowie CANNON u WASHBURNE stellten die Hungerkontraktionen des Magens und der Speiseröhre als Quelle des Hungergefühls in den Vordergrund. PAWLOW und seine Schule den succus psychicus (Hunger- u Magensaft). Daß es keinesfalls der Magen allein ist, zeigen Beobachtungen an Kranken, die durch eine jejunale Fistel ernährt werden müssen und ein ausgesprochenes Hunger- und Sättigungsgefühl aufweisen können. HOLLANDER u SOBER haben kürzlich (1950) wieder eine in dieser Beziehung sehr eindrucksvolle Beobachtung bei völligem Oesophagusverschluß mitgeteilt. Auch der Füllungszustand der Leber mit Reservestoffen ist in Betracht gezogen worden (SCHUR). Eine Reihe anderer Hypothesen rekurriert auf Besonderheiten der Blutzusammensetzung. In erster Linie ist dabei an den Blutzucker gedacht. Es kann auch keinem Zweifel unterliegen, daß eine Hypoglykämie selbst bei stark gefülltem Magen und vorher ein getretenem Sättigungsgefühl sehr starken Hunger, sogar an gesprochenen Heißhunger auslösen kann, wie wir es nach Insulinüberdosierung beobachten. Das ist aber nicht der gewöhnliche Hunger, sondern ein pathologischer. Hunger geht keineswegs immer mit sehr erniedrigten Blutzuckerniveaus einher, wenn sie auch in der Pankreasexstirpation nachteilig einwirken. Von BURGEDICHTE an eine Globulinvermehrung als Folge des Abbaus von Organeweiß. KESTNER an eine Änderung der aktuellen Blutraktion. BIRDL postulierte sogar ein besonderes Hungerhormon im Blut. STRANG u McCLEODAG bringen die Sättigungsgefühl mit der spezifisch dynamischen Nahrungswirkung in Verbindung. Auch bedingte Reflexe, corticale Verwertung von Sinneseindrücken, Vorstellungen und Erinnerungen sind herangezogen worden. Tatsächlich können ja fast von allen Sinnesorganen Appetit anregungen ausgehen. Man denke an den Anblick einer schon gedeckten Tafel, die mit leeren Tellerfüßen besetzt ist, an den Wohlgeruch kostbarer oder beliebter Speisen, selbst an die schnurrelnden Geräusche der Bratpfanne. Manchmal stellt sich sogar der Hunger erst bei Beginn des Essens ein. L'appetit vient en mangeant, sagt der Franzose.

I. I. MITTEN postulierte ein besonderes Hungerzentrum im Zwischenhirn und nicht den Wandungen des 3 Ventrikels. Er weist darauf hin, daß bei gelungenem Warmeich den Tieren stets die Freßlust vergeht. Wenn wirklich die Blutzusammensetzung von irgendeiner Bedeutung für das Entstehen des Hungergefühls ist, wofür außerordentlich viel spricht, so scheint mir die Annahme einer zentralen Stelle, an der das Nahrungsbedürfnis sich geltend macht und ins Bewußtsein tritt, tatsächlich unbeweisbar. Eine andere Frage ist allerdings die sehr schwierige Lokalisation. Mit L. J. MELLER möchte auch ich in erster Linie an das Zwischenhirn denken.

Fast alle Hungertheorien enthalten wohl einen richtigen Kern, falsch ist nur ihre Verallgemeinerung. Hinzu tritt ihrer Bezeichnung und Kritik sei auf die gestrichelte Darstellung von A. DURN verwiesen. Das Hunger- und Sättigungsgefühl hat eben viele Entstehungsarten, und wir wissen heute noch nicht einmal, welches die wichtigste und verbreitetste ist.

Wie steht es nun mit der Feinheit und Schärfe dieses Regulationsprinzips für die Nahrungsaufnahme? Ist es beim Normalen bis auf 1 oder maximal 10 Kalorien eingeteilt? Davon kann wohl keine Rede sein, denn so elementar das

Hungergefühl im Anfange auftreten kann im Verlaufe des Essens schwacht es sich immer starker ab und zwischen Aufhören des Hungers und Auftreten eines ausgesprochenen Sättigungsgefühles liegt eine gewisse Zeit und Calorien spanne. Aber selbst wenn Hunger und Sättigungsgefühl dem Calorienbedarf entsprechend sich sehr stark und präzise geltend machen sollten die Nahrungsaufnahme wird ja nicht von ihm allein beherrscht. Beruf Arbeit Lebensgewohnheiten Sorgen und eine Menge anderer innerer und äußerer Faktoren drängen es oft in den Hintergrund oder betäuben es ganz. So wird manchemal weniger gegessen als nötig ein anderes Mal mehr. Vor allem die unkontrollierbare und im Versuch nicht zu erfassende Museltätigkeit kann außerordentlich wechseln und ihr wird keineswegs in der Nahrungsaufnahme Rechnung getragen. Und trotz dem bleibt das Körpergewicht konstant. Das ist nur möglich durch ausgleichende Kompensationen im Organismus. Durchführbar sind diese aber nur von einer zentralen Stelle aus. Es muß also ein cerebrales Zentrum für die Gewichtsregulierung existieren wie auch FELLINGER (Z) und vor ihm manche andere [Lat bei FELLINGER (Z)] wenn auch in weniger präziser Form es vermutet haben. Wie es arbeitet wissen wir nicht genau. In Betracht kommt die Einwirkung auf alle Ein- und Ausgabeposten der Energiebilanz. Auf alle die Fragen soll erst bei der Genese der Fettsucht näher eingegangen werden. Alle Gründe sprechen dafür daß es im Zwischenhirn liegt und vielleicht mit dem früher beschriebenen Fettstoffwechselzentrum identisch ist.

## Literatur

### I Zusammenfassende neuere Darstellungen (Z)

- BAHNER F. Fettsucht u. Magersucht. Hdb d. inn. Med. VII/I 4. Aufl. S. 978 (1955) — BARBORKA C. J. Present status of obesity. Problem I. Amer. Med. Assoc. 14, Nr. 11 S. 1015 (1951) — BERGMANN G. v. Die Fettsucht. Offen. Hdb d. Biochem. IV 2 T. 203 (1910) — BERGMANN G. v. u. F. STROEBE. Die Fettsucht. Hdb d. Biochem. 2. Aufl. 7 Bd. 562 (1977) — EDLBACHER LEUTHART. Lehrbuch der physiologischen Chemie. Berlin de Gruyter 1900 — EVANS F. A. Obesity in DUNCAN'S Diseases of metabolism 2 ed. S. 5-4 Philadelphia u. London 1947 — FELLINGER K. Die Fettleibigkeit. Berlin und Wien Urban & Schwarzenberg 1939 — FELIX A. Physiologische Chemie. Heidelberg Quelle und Meyer 1951 — GLATZEL H. Fettsucht und Magersucht. Hdb d. inn. Med. 3. Aufl. 6 Bd. T. 2 477 (1941) — GRAFE E. Die pathol. Physiol. des Gesamtstoff- und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen. München. Bergmann 1923 — Die nervöse Regulation des Stoffwechsels. Hdb der Biochem. 2. Aufl. Bd. 9 S. 1 (1927) — Erg. Werk Bd. 3 S. 637 (1936) — JOST H. Intermediärer Fettstoffwechsel und Acidosis. Hdb d. norm. u. path. Physiol. 5 606 (1929) — KUHNAT J. Die Fette im Stoffwechsel. Hdb d. Biochem. 2. Aufl. Erg. Werk. 3 S. 641 (1936) — LANG K. Der intermediäre Stoffwechsel. Berlin Göttingen Heidelberg Springer 1900 — LEVYHARTZ H. Chemische Physiologie. 10. Aufl. Berlin Göttingen Heidelberg Springer 1900 — NEWBURN L. H. Obesity in Textbook of Endocrinology ed. by R. H. WILLIAMS S. 899 Philadelphia and London Saunders 1950 — RINEARSON E. H. and C. F. GASTINEAU. Obesity. Springfield (Ill.) Thomas 1949 — THANNHAUSER J. Stoffwechsel und Stoffwechselerkrankheiten. München. Bergmann 1909 — WHITE A. Lipid metabolism in DUNCAN'S Diseases of metabolism 2 ed. S. 1-3 Philadelphia u. London 1947 — Weitere Literatur siehe unter Fettsucht, Magersucht und Lipoidosen.

### II Einarbeiten

#### Anatomie und Physiologie des Fettgewebes

- BISCHOFF zit. bei FLYXIDERER. Klin. Wschr. 193. 896 — BOEKE J. Z. mikrosk. anat. Forsch. 32 275 (1933) 34 330 (1934) — BOZENRAAD. Dtsch. Arch. Klin. Med. 103 120 (1911) — BOUCHARD CH. Compt. rend. L. 4 844 (1897) — HAUSBERGER J. Beitr. path. Anat. 10 415 (1939) — HERZOG E. Klin. Wschr. 1949 S. 641 — KEYS A. and B. BROZOK. Body fat in adult man. Physiologic Rev. 33 210 (1953)



## Die Wirkung des Inkretsystems

- ABELIN u Mitarb Biochem M 149 109 (1941) 174 232 (1946) 198 19 (1928) 099  
165 159 211 (1930) — ANSELMO HOFFMANN Klin Wschr 1931 2350 — Endokrinologie 1, 89 (1936)
- BERGMANN G u F STROEBE Die Castration in Oppen Hdb d Bioch 2 Aufl Bd 7  
S 099 (1927) — BEST C H u J CAMPBELL J of Physiol 86 190 (1936) 92 91 (1938) —  
BLUMENFELD Endokrinologie 18 367 (1934) — BOMSKOV SCHNEIDER Klin Wschr 1929  
12 — BRADY P O F W W LUKENS and S GURRY Science (Lancaster Pa.) 113 411  
(1921) — J of Biol Chem 193 459 (1951) — BURY Schweiz med Wschr 1938 932
- CHAIKOFF J L u Mitarb Amer J Physiol 74 36 (1925) 116 543 (1936) — J of Biol  
Chem 1.0 647 (1934) 12, 693 (1941) — CLEMENT G Arch Sci physiol 4 169 (1931)
- DRAGSTEDT u Mitarb Amer J Physiol 11 175 (1936) — J Amer Med Assoc 114 1  
(1940)
- LITTEL-LOFF LOESER Arch exper Path u Pharmacol 1 3 10, 1933
- FALTA W Wien klin Wschr 19, 27
- GEYER I P and others Endocrinology (Springfield Ill) 4 109 (1950) — J of Biol  
Chem 15, 461 (1950) 190 437 (1951) — GRAFE E u F MEYTHALER Arch exper Path u  
Pharmacol 131 80 (1938) — GRAFE E Arch Wschr 19, Nr 31 32 — GULZOW M Dtsch  
Arch klin Med 193 463 (1948)
- HARRISON H C and C N H LONG J of Biol Chem 173 209 (1940) — HEYER F W  
Mc and J M PATTERSON Physiologia Rev 24 128 (1944)
- JUNKMANN K u A SCHOLLER Klin Wschr 1937 11, 6
- KRESER Arch exper Path u Pharmacol 1, 9 310 (1935) — KLOSE VOCT  
Klinik u Pathol d Thymusdrüse Tübingen 1919 — KOHLER V u E J SCHNEIDER Klin  
Wschr 1945 29 — KUBO Fol endocrinol jap 7 168 (1931)
- LEITER Z exper Med 62 17 (1939) u Mitarb Z klin Med 1 407 (1935) —  
LUBLIN Arch exper Path u Pharmacol 110 101 (1936)
- OESTREICHER Arch exper Path u Pharmacol 15, 109 (1936)
- PAINT P W Endokrinologie 4 30, (1949) — PFLUGER E Di teleolog Mechanik d  
lebend Natur Pflügers Arch 1, 57 (1877) und Monographie Bonn Cohen 1877
- RAAB Wien Arch klin Med 1, 439 (1938) 18 387 (1950) — Z exper Med 511 616  
(1933) — REED J of Biol Chem 96 313 (1934) — REISS M Handb d Biochem  
2 Aufl Erg Bd 3 2, 6 u 9, 6 (1936)
- SANO Trans jap path Soc 18 u 19 (1929) — SCHULTZE Arch Gynak 1, 10 1, 7 (1933) —  
SCOZ u Mitarb Soc biol sper (ital) 9 441 u 443 (1934) 10 680 u 682 (1945) — Arch d  
Sci biol 17 262 (1932) 15 385 (1933) 10 3, 6 u 373 (1934) 2, 142 (1936) — SMITH  
J Amer Med Assoc 55 158 (1927) — STADIE W C J Clin Invest 1, 543 (1940) u  
Harvey Lectures 3, 129 (1941/42) Baltimore Williams and Wilkins — STETTIN D —  
J SALCEDO J of Biol Chem 106 27 (1944)
- TRENDELENBURG P Die Hormone Bd 2 Berlin Springer 1934
- VERZAR Erg Physiol 8, 4, 1 (1931) — Biochem Z 270 24 35 (1934)

## Regulation durch das Zentralnervensystem

- ASCHNER B Med Klin 1921 1691 — Klin Wschr 19, 9 9043 — Z klin Med 116 609  
(1931) 1, 1 4, 9 (1934) — ASHER L Klin Wschr 1933 392
- BAER WASSERMAN Verh dtsch Ges inn Med 403 (1932) — BEPLIN Z exper Med  
87 1, 1 (1933) — BOEKE Z mikrosk anat Forsch 43 (1933) 3, 1 (1934) — BRODECK  
J P Physiologia Rev 21 541 (1946) — BUCHNER O u F GRAFE Klin Wschr 19, 4 986 —  
BURGER M Erg inn Med 31 593 (1938)
- DRIESCH H Die Philosophie des Organischen 2 Aufl Leipzig 1921
- ERDHEIM Sitzber Akad Wiss Math naturwiss Kl Wien 113 337 (1904)
- GASNER A et A MEYER Ann de Physiol 10 145 (1939) — GOERING D Z Anat II Abt  
8 312 (1944) — GRAFE E H REINWEIN G SINGAR Biochem 16, 10, 1 (1950) —  
GRAFE E u F MEYTHALER Arch exper Path u Pharmacol 131 80 (1938) — GRAFE F  
u E GRUNTHAL Klin Wschr 19, 0 1013 — GRUNTHAL E N MULHOLLAND u F STRICK  
Arch exper Path u Pharmacol 14, 3, 3 (1949) — GRUNTHAL, E. Z Neur 10 157  
(1929) — Fortschr Neur 1, (1930)
- HANEY Amer J Physiol 10, 1, 19 (1932) — HAUSBERGER J Z mikrosk anat  
Forsch 76 231 (1934) — Klin Wschr 193, 7 — Dtsch Arch klin Med 180 274 (1934) —  
Virchows Arch 30, 1 640 (1938) — Arch exper Path u Pharmacol 1, 6, 3 (1937) 1, 1  
530 (1939) — HEDWICH FOULTON Proc Soc Exper Biol & Med 19 236 (1931) —  
HOFMEISTER F Chem Steuerungsvorgänge im Tierkörper Schriften der wissenschaftl  
Straßburg H 17 — HOESCH Z inn Med 193 600

- KANT I Kritik der Urteilskraft ■ T § 9 (150) — KURE K OI ■ OKINAKA  
 Klin Wschr 191 189 1938 1366  
 LUCE Dtsch ■ Nervenheilk 94/69 187 (1911)  
 MOLNAR u MAROVSKY Dtsch Arch klin Med 15 4 0 (1936)  
 PINCUSSEN Handb d Bioch 2 Aufl Erg Werk 66 (1934)  
 I AAB W Wien Arch inn Med 7 443 (1914) — Z exper Med 49 179 (19 6) 99 283  
 (1933) 90 2 (1933) — PRIN H Klin Wschr 191 1636 — PRIN M Nebenrueren  
 Handb d Bioch Aufl Erg Werk 9 97 (1936)  
 USSELL Arch Pharmacol exper 9 9 (1930)  
 VOGT Arch exper Path u Pharmacol 17 1 9 (1931)  
 WERTHEIMER Idiggers Arch 213 6 249 50 u 293 (19 6)  
 ZENZ I et J L. BARRP Arch int nat Physiol 9 6 (19 6)

*Die Konstante des Körpergewichts und seine Aufrechterhaltung  
 beim gesunden Menschen*

- BIEDL A Innere Sekret 4 Aufl Berlin und Wi u Urban & Schwarzenberg 19 6 —  
 VON BUNGE G zit bei A DUBRO u L P MILLER  
 CANNON W H and A L WASHBURKE Amer J Physiol 9 441 (191 6) — CARLSON A J  
 The Control of Hunger in Health and Disease Univ of Chicago Press  
 DUBRO A Dankschrift über den Hunger Sitzberber Akad Wiss Wien Math naturwiss  
 Kl 113 1bt III (1909) — Icheist Wien klin Wschr 1 109  
 HALLER A u O zit bei K FELLINGER (Z) 5 40 — HOLMSTEDER F and H A SOBFF  
 Federat Proc 9 6 (1909) zit bei BARBORKA (Z)  
 I FETNER O zit bei L P MILLER  
 MILLER L P Leb nennern und Lebenstrieb 3 Aufl 9 6 Berlin Springer 1931  
 PAULOW zit bei A DUBRO u L P MILLER  
 SCHUR H Klin Wschr 19 9 9 — STRANG J M and Mc CLEGGAGE Amer J Med  
 Sci 191 3 6 (1931) 18 49 (1931)  
 WEBER zit bei A DUBRO u L P MILLER

## ■ Die Fettsucht

Von Fettsucht oder Fettleibigkeit sprechen wir im allgemeinen dann wenn das Körpergewicht den Normalwert um mindestens + 20% überschreitet. Hinsichtlich der Feststellungen des Normalgewichtes sei auf die entsprechenden Methoden und Angaben bei Besprechung der Unterernährung verwiesen. In dieser Stelle sei noch die kürzlich erschienene neue Tabelle von F. BARBORKA (Tab 60) zum Ausdruck gebracht über Körpergröße und Gewicht. Schwankungen nach oben und unten um 10% sind noch als normale Breite anzusehen. Dies mit Hilfe von Formeln und Tabellen errechnete Normalgewicht ist nicht immer identisch mit dem Optimalgewicht im Einzelfalle. Dieses läßt sich nur empirisch feststellen. Es ist das Gewicht bei dem der betreffende Mensch sein Maximum an Wohlbefinden und Leistungsfähigkeit aufweist. Das Optimalgewicht kann im Laufe eines langen Lebens schwanken und pflegt von den 40er Jahren ab im allgemeinen in seinem Betrage abzunehmen. Die Abweichungen gegenüber den schematisch berechneten Normalwerten können ± 15% betragen.

Für die Steuerung des Körpergewichtes ist aber nicht nur maßgebend die Fettmenge sondern auch die Muskulatur. Man braucht nur an fettarme übergewichtige Athleten zu denken. Ein Maß für die Muskelmasse im Körper ist nach SHAEFFER (Z) die Menge des im Harn an geschiedenen Kreatinins. TALBOT BLOUGHTON (Z) haben diese in Beziehung zum Körpergewicht gesetzt und den Quotienten

$$\text{Muskelmasse} = \frac{\text{mg Kreatinin in 4 Std}}{\text{Gewicht in kg}}$$

gebildet. Bei normalem Körpergewicht liegt die er bei etwa 20 mit zunehmender Fettleibigkeit sinkt er ab bis 14 und darunter. Bei Menschen mit sehr kümmerlich



Tabelle 60 *Körperlänge und Gewicht Erwachsener*  
(15—30 Jahre Gewicht ohne Kleider)

(Nach Veröffentlichungen des Life Extension Institute of New York  
übernommen aus Wissenschaftliche Tabellen J R Geigy AG Basel 1953)

Es sind in der Tabelle zu einer Körperlänge 3 Gewichte gegeben 1 Durchschnittsgewicht  
für Personen mit mittelschwerem Knochenbau (fettgedruckt) 2 Gewicht von Personen mit  
leichtem Knochenbau (oberhalb der fettgedruckten Zahlen) 3 Gewicht von Personen mit  
schwerem Knochenbau (unterhalb der fettgedruckten Zahlen)

## Formeln für Normalgewicht

Nach BROCA Sollgewicht in kg = Körperlänge in cm minus 100

Nach BORNHARDT Sollgewicht in kg =  $\frac{\text{Länge in cm} \times \text{mittlerer Brustumfang in cm}}{240}$

♀					♂				
Körper länge in cm	Gewicht in kg				Körper länge in cm	Gewicht in kg			
	15 Jahre	20 Jahre	25 Jahre	30 Jahre		15 Jahre	20 Jahre	25 Jahre	30 Jahre
142 5	40 8	43 0	44 0	45 3	150	41 7	45 8	47 6	49 4
	45 3	47 6	49 0	50 3		46 2	50 7	43 0	54 8
	51 2	53 0	55 3	56 6		51 6	57 1	59 3	61 6
145	41 2	43 5	44 8	46 2	152 5	42 6	46 7	48 5	50 3
	46 8	48 5	49 8	51 2		47 1	51 6	43 9	55 7
	51 6	53 9	56 2	57 5		53 0	58 0	60 7	62 5
147 5	41 7	44 4	45 8	47 1	155	43 5	47 0	49 4	51
	46 3	49 4	50 7	52 1		48 5	50	54 9	46 6
	52 1	55 7	57 1	58 4		54 4	59 3	61 6	63 4
150	42 6	45 3	46 7	47 6	157 5	44 9	48 9	50 7	52 1
	57 1	50 3	51 6	53 0		49 8	54 5	46 2	48 0
	53 0	56 6	59 0	59 8		56 2	61 2	63 0	65
152 5	43 5	46 7	47 1	48 5	160	46 2	50 3	51	53 5
	48 5	51 6	52 6	53 9		51 6	55 7	59 0	49 3
	54 4	58 0	59 3	60 7		57 5	62 5	65 2	66 6
155	44 8	47 6	48 5	49 8	162 5	47 6	51 6	53 9	55 3
	49 8	53 0	53 9	55 3		53 0	57 4	59 8	61
	55 3	59 8	60 7	62 1		59 3	64 8	67 0	68 9
157 5	46 2	48 9	50 3	51 2	165	49 4	52 5	55 7	56 6
	51 2	54 4	55 7	56 6		54 8	59 3	61 6	63 0
	57 5	61 2	62 5	63 9		61 6	66 6	69 3	70 7
160	47 1	50 3	51 2	52 5	167 5	51 2	55 3	57 1	59 4
	52 4	55 9	57 1	58 4		56 6	61 6	63 4	65 8
	59 3	62 5	64 3	65 7		63 4	68 9	71 1	72 9
162 5	48 0	51 2	52 5	53 9	170	52 5	56 6	58 9	59 8
	54 6	57 1	58 4	59 8		58 4	63 0	65 2	66 6
	61	64 3	65 7	67		65 7	70 7	73 4	74 7
165	50 7	53 0	54 4	55 7	172 5	54 4	58 4	60 2	61 6
	60 7	58 9	60 7	61 6		60 2	64 5	67 0	68 4
	63 4	66 1	67 5	69 3		67 5	71 9	75 2	77 0
167 5	52 1	54 9	55 7	57 1	175	55 7	59 8	62 1	63 9
	68 0	60 7	62 1	63 4		62 1	66 6	68 9	70
	65 2	68 4	69 8	71 6		69 8	74 7	77 5	79 3
170	53 9	56 2	57 5	58 9	177 5	58 0	61 6	63 0	65 7
	69 4	62	63 9	65		64 3	68 4	71	72 9
	67 5	70 2	71 6	73 4		71 0	77 0	79 7	82 0

<sup>1</sup> Das Gewicht der dreißigjährigen sollte beim Gesunden während des ganzen Lebens beibehalten werden

Tafel II 60 (Fortsetzung)

♀					♂				
Körpergröße in cm	Gewicht in kg				Körpergröße in cm	Gewicht in kg			
	15 Jahre	20 Jahre	25 Jahre	30 Jahre		15 Jahre	20 Jahre	25 Jahre	30 Jahre
175	55,3	55,3	59,3	60,2	180	59,8	63,9	66,1	69,0
	61,6	63,9	65,7	66,0		66,6	70,7	73,4	76,0
	60,3	72,0	73,8	75,7		74,7	73,3	80,4	85,2
175	57,1	59,3	60,7	61,6	183	61,1	65,7	68,4	70,7
	63,4	66,0	67,5	69,4		69,9	72,9	76,1	78,4
	71,6	73,8	75,7	77,0		77,0	80,0	83,6	86,9
1,9	50,3	60,7	61,1	63,4	183,5	63,9	69,0	71,1	72,9
	57,1	67,5	68,9	70,0		71,1	76,0	80,0	81,1
	73,9	76,1	77,0	78,0		79,0	84,7	89,3	91,1
180	61,1	63,0	63,4	64,8	188	66,1	69,9	73,0	75,7
	69,0	69,9	71,0	72,0		74,0	77,4	81,1	83,9
	76,1	84,0	87,7	91,1		81,4	87,0	91,1	94,9

<sup>1</sup> Das Gewicht der dreißigsten Jahre soll beim Gesunden während des ganzen Lebens beibehalten werden

entwickelter Muskulatur muß auch dann schon von einer Fettsucht gesprochen werden wenn bei kaum erhöhtem Körpergewicht Fettwulste sich im Gesicht im Nacken am Rumpf und in der Leiste entwickelt haben und die Bauchhaut nach ORRIS (Z) bei Aufheben eine Hautfalte unterhalb des Nabels erheblich über 3 cm dick ist Nicht jedes Übergewicht ist ohne weiteres als vermehrte Fettablagerung anzusehen Übergewichte können auch durch ungewöhnlich schweres Knochenstern oder abnorm entwickelte Muskulatur beim Athleten bedingt sein Die Frage ob wirklich eine Fettsucht vorliegt ist daher in jedem Falle auf Grund der besonderen Konstitution erst durch Dukenneung der Hautfalten (LAOTER u. a.) noch genauer zu klären Es gibt auch eine Fettsucht bei normalem oder kaum erhöhtem Gewicht wenn der Körperbau sehr grazil und die Körpermuskulatur sehr schlecht entwickelt ist

(VON NORDEN) hat mit Recht darauf hingewiesen daß es auch eine relative Fettsucht gibt d. h. das Körpergewicht bewegt sich zwar noch in normalen Grenzen aber die Fettmenge ist für den übrigen Körperbefund zu hoch Es gibt das im allgemeinen wohl nur für Kranke besonders für Patienten mit Kreislaufleiden Arthritiden Emphysematikern und Gelähmten Sie müssen oft auch dann einer Fettsuchttherapie unterzogen werden wenn sie normal oder sogar etwas untergewichtig sind

### a) Vorkommen und Erblichkeit

Von allen Stoffwechselkrankheiten ist die Fettsucht die häufigste und am leichtesten festzustellende bisher gilt das für Länder mit normaler Ernährung Während der jahrelangen hochgradigen Unterernährung gilt es für Deutschland fast nicht mehr heute aber trifft es wieder zu Sobald in Deutschland die Nahrungsmitteleinsparungen wieder einigermaßen normal wurde liegt auch die Zahl der Fettsüchtigen wieder gewaltig an Sehr eindrucksvoll geht das aus einer eben erschienenen Kurve (Abb. 31) von G. SE BROCKHOFF hervor der das Adipositasmaterial der Bonner mediz. Klinik mit 7400 Kranken der Jahre 1931—1937 bearbeitete In den Jahren 1937—1938 betrug der Anteil der Fettsüchtigen (mit über 10% Übergewicht) an der Gesamtzahl 9—10 Von 1939 an ließen sich parallel mit dem Absinken der Calorienzufuhr die Zahlen bis auf 2% im Jahre 1941 zu Fall bringen dann mit der zunehmenden Normalisierung der Nahrungsjah auf 11% im Jahre 1941 ansteigen

Wir haben das gleiche in den Jahren 1922—1926 nach dem ersten Weltkriege gesehen und sehen es heute wieder. Es liegt in der Constitution vieler Menschen daß der unterernährte Organismus bei wieder normaler Ernährung in seinem Regenerationsbestreben über das Ziel hinausschießt. Der weitgehend außer Funktion gesetzte Regulationsapparat für die Konstanz des Körpergewichtes (vgl. S. 368) ist zunächst noch in Unordnung geraten und kann sich erst allmählich wieder einspielen.

Über die Häufigkeit der Fettleibigkeit lassen sich für Deutschland keine genauen Angaben machen. Die Mortalitätsstatistiken versagen weil als Todesursache meist nicht das Grundleiden sondern die schließlich zum Tode führenden Komplikationen meist Kreislauf- und Nierenleiden oder interkurrente Krankheiten angegeben werden. Unter den Morbiditätsziffern erscheinen für gewöhnlich nur die schweren Fälle die in ärztliche Behandlung kommen.

Nach einer Statistik der *Metropolitan Life Insurance Comp.* von 1943 waren in den USA 15 Millionen Amerikaner übergewichtig davon Fettsüchtige d. h. mit einem Übergewicht von mindestens 40% 5 Millionen (ARMSTRONG u. Mitarb.). Für Deutschland fehlen leider ähnliche Statistiken.

Über ein beschränktes aber besonders eingehend bearbeitetes amerikanisches Material berichten DUBLIN u. LOTKA (1936). Danach wurden bei einer Lebensversicherungsgesellschaft von 60000 Anträgen auf Aufnahme 2,66% wegen zu starker Fettsucht abschlägig beschieden. Interessant ist dabei die Verteilung auf die Geschlechter und Lebensalter wie folgende kleine Tabelle 61 zeigt.

Tabelle 61

Alter	Männer	Frauen
unter 30 Jahre	12	21
35—44 Jahre	40	10
50 Jahre und darüber	48	10 1/2
Durchschnitt	21	40

Die Fettsucht bei Frauen ist also fast doppelt so groß wie bei Männern und in den mittleren und höheren Lebensalter vielfach höher als in jüngeren Jahren. Das stimmt auch mit anderen Statistiken und dergewöhnlichen ärztlichen Beobachtung überein.

So fand PREBLE daß unter 1000 Fettsüchtigen sich 75,6% Frauen und nur 24,4% Männer befanden. 32,3% der Gesamtzahl entfiel auf das 5. Jahrzehnt, 23,1% auf das 4. und 26,4% auf das 6. Im 3. und 7. waren es nur 8%. Verheiratete sind weit stärker betroffen als Unverheiratete.

Terner sei noch eine wahrscheinlich viele Hunderttausende oder Millionen umfassende Statistik von IRELAND LOVE u. DAVENPORT bei den Rekrutierungen für die amerikanische Armee im ersten Weltkrieg (1917/18) erwähnt. Dabei wurden im Durchschnitt 1,8% Fettleibige festgestellt wobei die Zahlen für die einzelnen Bundesstaaten in den weiten Grenzen von 0,3—5,73% enorm differierten. Dabei ist zu bedenken daß der Hauptsache nach nur Männer zwischen 18 und 40 Jahren untersucht wurden. Die enorme Häufigkeit der Fettsucht jedenfalls in Amerika geht auch aus diesen Zahlen sehr eindrucksvoll hervor.

Es ist bekannt daß die Adipositas rasenmäßig sehr verschieden verbreitet ist. Während die Juden, Chinesen und andere Orientalen sehr dazu neigen ist sie bei Romanen und vor allem nordischen Völkern sehr viel seltener. Genauere Angaben darüber habe ich nicht finden können.

Wie steht es nun mit den Erblichkeitsverhältnissen? Erhebt man sehr sorgfältige Anamnesen so läßt sich in einem sehr hohen Prozentsatz feststellen daß weitere Fettleibige in der Ascendenz oder Blutsverwandtschaft vorhanden sind. Die Einzelzahlen schwanken allerdings außerordentlich. BRUNSON (Z.) findet nur 40% BAUER und GIGON sogar 90% positive Angaben. Dazwischen liegen die Werte von BOUCHARD (Z.) (46%), LICHTWITZ (Z.) (50%) und von NOOPEN (Z.) (70%) sehr

große jüdische Klientel) In meinem eigenen Material von über 2000 Fällen waren es rund 50% Demgegenüber steht LAUTER mit seiner Behauptung daß man von einer erbbedingten Fettsucht mit größter Vorsicht sprechen kann allein nach ihm sollen evtl 1 rbfaktoren nicht im Fettgewebe selbst sondern höchstens in verschiedenen Nebengenen für Körperbau Gefäßsystem und Endocrinium zur Geltung kommen

Zur exakten Beantwortung der Frage welche Rolle Erbllichkeit und welche Rolle Umwelteinflüsse bei der Entwicklung einer Krankheit spielen ist am zweckmäßigsten die Zwillingmethode (Lit bei V. VERSCHUUR u. HANHART u. a.)

O. V. VERSCHUUR hat ganz allgemein bei Hunderten von ein- und zweieiigen Zwillingen paaren für das Körpergewicht eine Relation Umwelt zu Erbinfluß von 1:2 für die Körpergröße von 1:10.4 festgestellt Die Körpergröße ist also über 10mal stärker erbbedingt als das Körpergewicht

Besonders wichtig sind die Ergebnisse der Untersuchung von einieiigen Zwillingen CAMPFER u. SCHLEICHER haben solche bei 3 weiblichen Paaren mitgeteilt Im 1. Falle handelte es sich um 7jährige weibliche Zwillinge mit einem Übergewicht von 6.4 und 6.7 kg ohne Anhaltspunkt für innersekretorische Störungen Auffallend war die Gleichartigkeit der Fettverteilung bei beiden Mädchen Im 2. Falle waren es 53jährige Frauen in der Menopause die eine unverheiratet mit 20.4 kg, die andere kinderlos verheiratet mit 29.2 kg Übergewicht Auch hier war die regionale Ausbildung der Fettsucht (Abbildung bei CLATZEL (Z)) außerordentlich ähnlich Der 3. Fall betraf 50jährige verheiratete Zwillinge mit Kindern in Menopause mit 22.4 bzw. 22.1 kg Übergewicht das gleichmäßige in den 40er Jahren sich entwickelte Der große Gewichtsunterschied ist durch die Diät einschränkung des leichteren Zwillings bedingt Ein Jahr vorher war das Gewicht von beiden annähernd gleich Außerdem bestand bei beiden Hypertension und Rheumatismus der Schultern Auch hier war die Fettablagerung besonders am Stamm dem Gesäße und der unteren Extremität fast genau die gleiche Es wird also nicht nur die Fettsucht sondern auch die Art der Fettverteilung vererbt LIEBENDORFFER nimmt eine unvollkommene einfache Dominanz der Fettsucht an In diesem Sinne sprechen auch Feststellungen von CURTIS HANHART u. a. (Lit bei HANHART) Eine einfache dominante Fettsucht konnte auch bei Mäusen festgestellt werden (DANFORTH zit bei HANHART)

Auch die Art und Form der Fettsucht ist manchmal bei einieiigen Zwillingen die gleiche SCHUMACHER fand das bei der Dystrophia adiposogenitalis CAMPFER u. SCHLEICHER SCHUMACHER sowie kürzlich LITTMOLD (dort auch Lit.) zeigten das auch für die cerebrale Form

Auch die Sonderform der LAURENCE MOON BIFIDLEN Krankheit tritt familiär wie es scheint auf (Lit bei CLATZEL (Z)) Von den bis 1931 veröffentlichten 7 Fällen war das 3mal der Fall Häufige Blutsverwandtschaft oder sonst Verwandten ehen vor HANHART nimmt für die e Form der Fettsucht einen einfach recessiven Erbgang mit Heterophomie an Es ist also der Adipositas nicht nur quantitativ sondern vor allem auch qualitativ erbbedingt

LIEBENDORFFER hat bei seinen eingehenden Familienstudien von 25 ganz vorwiegend endogen Fettsüchtigen festgestellt daß fast immer ein Elternteil meist die Mutter fettlich war Merkwürdigerweise befinden sich unter den ganzen Sippenangehörigen nur 2 Diabetiker und kein Sichtkranker

Es wäre aber ganz falsch ein an einem so kleinen wenn auch besonders gut durchuntersuchten Material gewonnenes Resultat zu verallgemeinern NACAN u. v. NOORDEN (Z) u. ASCHNER haben durchaus recht wenn sie die Ansicht vertreten haben daß in den Familien Fettleibiger der Diabetes weit häufiger ist als bei Normalen und Untergewichtigen Dafür sprechen auch häufige abnorme Blutzucker

belastungskurven bei Fettsüchtigen (TYNER) wie ich sie auch fand. Die ungeheure Bedeutung der Fettsucht für die Entstehung des DM haben vor allem JOSLYN u. MITCHELL immer wieder betont.

Viel schwieriger zu entscheiden ist die Frage bei der so außerordentlich seltenen Gicht, da der einzelne Autor nur über sehr begrenzte Erfahrungen verfügt. Sicher ist die Kombination von Fettsucht mit Gicht außerordentlich häufig. BROCHNER u. MORTENSEN fand bei 84 Gichtikern 62mal (74%) Fettsucht bis zu 50% und mehr Übergewicht. WILLIAMSON selbst bei 101 Kranken der armen Bevölkerung in 92% Übergewichtigkeit. LOFFLER u. HOLLER unter 31 Gichtikern 17 Übergewichtige bis zu 114 kg. Da Gichtiker meist Vielesser sind, läßt sich meist schwer entscheiden, wieviel bei einer Adipositas auf Konto von Mastung und wieviel auf Erbanlage zu setzen ist. THANNHAUSER (2) behauptet, bei Gichtkranken nie eine reine endogene Fettsucht gesehen zu haben.

Von einer Koppelung der Erbanlagen für die 3 großen Stoffwechselkrankheiten kann natürlich nicht die Rede sein.

### b) Stoffwechsel und Pathogenese

Für die meisten Laien und viele Ärzte ist die Entstehung der Fettleibigkeit kein besonderes Problem. Sie argumentieren, die Fettsüchtigen essen eben mehr als sie nötig haben und vielfach sind sie erblich belastet. Beides ist richtig, haftet aber zu sehr an der Oberfläche.

Tatsächlich ist aber die Pathogenese der Fettsucht außerordentlich kompliziert und z.T. auch bis heute noch sehr umstritten. Das ist sehr verständlich, denn es handelt sich um allgemeinen um ein meist sehr langsam sich entwickelndes chronisches Leiden. Ein täglicher Fettanatz von 20 g entsprechend etwa 5% der normalen täglichen Calorienzufuhr von 3000 Cal eines 70 kg schweren arbeitenden Erwachsenen führt in einem Jahre bereits zu einer Gewichtszunahme von 7 bis 8 kg durch trockenes Fett. Da das Fettgewebe aber meist Wasser enthält und zwar im Durchschnitte etwa 20%, so würde die tatsächliche Gewichtszunahme mindestens 9 kg betragen in 3 Jahren etwa 27 kg.

Wie will man so kleine Überschüsse in Stoffwechseluntersuchungen erfassen? Es scheint ein aussichtsloses Unternehmen zu sein. Bilanzmäßig müssen sie aber vorhanden sein, denn es kann keinem Zweifel unterliegen, daß die Fettsucht in erster Linie ein energetisches Problem ist. Das verlangt das Gesetz von der Erhaltung der Energie. Nur wo Nahrungsüberschüsse vorhanden sind, kann Fett abgelagert werden und erhalten bleiben. Dahinter erhebt sich aber sofort ein 2. ebenso wichtiges Problem. Auch der normale Mensch ist manchmal oder sogar häufig oder gewohnheitsmäßig mehr als seinem jeweiligen Bedarfe entspricht. Warum wird er nicht dick? Wie schon S. 363 an geführt wurde, hat der normale Mensch unter normalen Ernährungsbedingungen die Fähigkeit trotz aller Schwankungen der Nahrungszufuhr und der körperlichen Bewegungen viele Jahre ja Jahrzehnte hindurch sein Körpergewicht und damit auch seinen Fettbestand annähernd konstant zu halten. Es geschieht das durch einen sehr feinen Regulationsmechanismus vom Zwischenhirn aus. Wir kommen nicht um die Annahme herum, daß diese zentrale Regulation beim Fettsüchtigen irgendwie gestört ist. Das 2. Hauptproblem in der Genese der Adipositas ist also ein Regulationsproblem. Das 3. betrifft den Intermediarstoffwechsel. Es lautet: Wie bringt der fettstüchtige Organismus es im Rahmen der beiden Hauptfaktoren Energetik und Regulation fertig, Fett abzulagern und vor Einschmelzung zu bewahren?

Mehr sekundär ist die Frage nach den Ursachen der oft besonders charakteristischen Gestaltung der peripheren Fettablagerungen und die Rolle des Wasserhaushaltes für die Gewichtszunahmen.

## a) Das Bilanzproblem

Betrachten wir zunächst das *Bilanzproblem* Relativ einfach liegen die Dinge bei der sogenannten exogenen oder Mastfettsucht HUFELAND hat in seinen Ideen über Pathogenie (1795) geschrieben Man kann mit Wahrheit behaupten daß der größte Teil der Menschen viel mehr ißt als er wirklich nötig hat Ware das richtig so müßten in normalen Zeiten weit mehr Menschen als 15—20% fettleibig sein

Entscheidend ist die Größe der Nahrungsüberschüsse und die Dauer der Überernährung Hält sie sich in mäßigen Grenzen so vermag die zentrale Regulation des gesunden Menschen einen Ausgleich zu schaffen aber dieses System hat wie alle derartigen Anpassungsvorgänge Grenzen seiner Leistungsfähigkeit Sie sind individuell verschieden aber im ganzen offenbar nicht sehr weit gespannt Werden sie überschritten so kommt es zwangsgemäß zu einer Fettablagerung im Organismus Es ist ja nicht nur das Fett der Nahrung das in dem mit ungeheurer starker Avidität an gesättigten Fettgewebe zur Ablagerung kommt sondern es wird bei starker Überernährung hier auch aus Kohlenhydraten und Eiweiß (desaminierten Aminosäuren) Fett gebildet Glykogen ist von WERTHEIMER u a reichlich im Fettgewebe gefunden worden und neuerer amerikanische Arbeiten mit der Deuteriummethode haben gezeigt daß die aufgenommenen Kohlenhydrate zum allergrößten Teil zunächst in die Fettdépôts wandern

Wie enorm eine Überernährung sein kann zeigt am besten die Krankengeschichte eines 77jährigen Schlächtermeisters die C F QUAEFF (1826) mitteilte

Anfang der 30er Jahre bekam der Kranke einen so gewaltigen Appetit daß er täglich abgesehen von allem anderen 6 kg Fleisch nötig hatte um satt zu werden Wenn es bei Wetten darauf ankam vermochte er sogar ein ganzes Kalb auf einmal aufzuessen und zwar ohne besondere Beschwerden Daß hier nicht etwa noch andere Störungen dahintersteckten geht daraus hervor daß durch geeignete ärztliche Behandlung, das Gewicht in 8 Monaten von 363 auf 209 kg reduziert werden konnte

An die am besonders schweren Falle ist die gewaltige Überernährung in erster Linie auf eine schwere Störung des Appetitregulators zurückzuführen Ähnlich wenn auch selten so grotesk liegen die Dinge bei anderen Menschen mit Mastfettsucht Hier brauchen wir nicht mühsam nach positiven Posten in der Bilanz zu suchen

Sehr viel schwieriger und komplizierter liegen aber die Dinge bei solchen Fettleibigen die anscheinend nicht mehr manchmal sogar weniger essen als Normalle

Für das Fazit einer Energiebilanz sind nicht nur die Einnahmen sondern auch die Differenz zwischen Einnahmen und Ausgabe maßgebend Sie kann sich auch positiv gestalten wenn letztere gegenüber der Norm sehr gedrosselt sind

Einsparungen sind auf folgenden für die Intensität der Verbrennungen maßgebenden Gebieten möglich durch bessere Ausnutzung der Nahrung im Darm und tieferen Grundumsatz niedriger spezifisch dynamische Nahrungsvorverarbeitung geringere Intensität der Muskeltatigkeit und geringerer Aufwand bei der (chemischen) Wärmeregulation bei den Affekten und vielleicht beim Schlafen

Der *Peorptionfaktor* kommt sicher nicht in Betracht denn die Peorption einer eben ausreichenden Nahrung ist bei den Fettsüchtigen nicht besser als bei gesunden Menschen Sie beträgt bei beiden Gruppen etwa 80% das haben erst neuere Untersuchungen von VITTELSCHWANDER u LEMMER wieder bestätigt Nur bei Unterernährten liegt eine bessere Ausnutzung offenkundig als Selbststeuerung (31% nach STRAYO McCLEOD u BROWNIE) vor

Die Beurteilung des Grundumsatzes von Fettsüchtigen ist nicht immer leicht Völlig gut das für die besonders interessierenden hochgradigen Fälle mit

Körpergewichten weit über 100 kg. Jenseits von 124 kg versagen die sonst so außerordentlich bequemen Tabellen von HARRIS-BENEDICT. Am zweckmäßigsten sind die Beziehungen auf die Oberfläche, die nach den sehr genauen, leicht wertigen Formeln von DU BOIS (vgl. S. 17) berechnet werden kann, aber auch sie enthalten natürlich das Körpergewicht. 1 kg Körpermasse hat aber beim hochgradig Fett suchigen eine andere Zusammensetzung als beim Normalen. Er verbrennt weniger, da das Fett, er aber selbst nur einen minimalen Umsatz hat.

Die Zahl der Grundumsatzuntersuchungen mit den verschiedensten Methoden bei Adipösen ist kaum noch übersehbar [Lit. bei E. GRAFE (Z.) und DU BOIS]. Das Ergebnis ist übereinstimmend das gleiche. Sichere Stoffwechselerniedrigungen unter  $-15\%$  sind große Raritäten. Bis 1921 konnte ich (Z.) aus der Weltliteratur nur 9 sichere Fälle zu sammenstellen. In einzelnen Fällen waren sogar Steigerungen da, aber dann handelte es sich stets um Komplikationen mit Herzinsuffizienz,

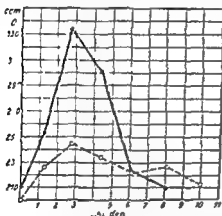


Abb. 4. Verhältnis des dynamischen Wertes der spezifischen Lebewärme bei normaler (—) und bei Fettstoffwechselerniedrigung (---) und bei Fettstoffwechselsteigerung (·····) zu dem Körpergewicht. Die Kurve der normaleren Lebewärme ist nach HARRIS-BENEDICT berechnet. Die Kurve der Fettstoffwechselerniedrigung ist nach GRAFE (Z.) berechnet. Die Kurve der Fettstoffwechselsteigerung ist nach GRAFE (Z.) berechnet.

als diese ( $-77\%$  zu  $-45\%$ ). Bezogen auf das Körpergewicht ist das Verhältnis umgekehrt. Einer Gewichtsabnahme von  $18\%$  entspricht nur eine Calorienabnahme von  $-14\%$  (EVANS und STRANG).

Die sogenannte exogene oder Mastfett such führt ancheinend nie zu Umsatzsenkungen. Da solche vorhanden sind, haben sie auch nicht charakteristisches an sich denn Myxoedem, Unterernährung, Stuporen usw. haben oft weit stärkere Erniedrigungen, ohne daß Fettleibigkeit besteht. Betrachtet man allerdings die einzelnen Kranken, wie man es bei diesem Leiden ganz besonders tun muß, so können bei der großen Schwankungsbreite der Norm von  $-15\%$  allerdings im Laufe des Lebens Erniedrigungen eintreten. Bei einem Normalwert der Calorienproduktion von 2000 Cal. liegt eine Steigerung um  $+10\%$  noch durchaus im Bereiche der Norm. Sinkt im Laufe der Jahre der Grundumsatz auf  $-10\%$ , so wäre auch das noch ein Normalwert. Es bedeutet aber eine Ersparnis von 400 Cal. Wurde ein solcher Mensch bei sonst gleicher Lebensweise genau so viel essen wie früher, so würde er täglich um mindestens 50 g an Gewicht zunehmen, d. h. 17,2 kg im Jahre, falls nicht die zentrale Regulation hindernd eingreift.

Ein solcher Fall ist natürlich konstruiert und läßt sich durch Beispiele aus der Literatur nicht belegen, da die Grundumsätze in normalen Zeiten

Hypertonie, Nephritis usw. also Faktoren, die für sich allein Stoffwechselerniedrigungen wirken. Unter 187 Fällen extremer Fett such mit mindestens  $-33\%$  Übergewicht konnte ich nur 3mal eine sichere Erniedrigung feststellen. In dem großen Material von BOOTHBY und SANDIFORD von 84 Fällen waren es auch nur 3%. Immer handelt es sich um sogenannte endogene Fälle ganz vorwiegend bei Jugendlichen. EVANS (Z.) vergleicht in seiner ausgezeichneten Darstellung der Fettsucht in DUNCANs Stoffwechselkrankheiten in einer Tabelle von 12 Fettsüchtigen mit einem durchschnittlichen Übergewicht von  $+78\%$  die Beziehungen zwischen Oberflächenvergrößerung und Stoffwechselsteigerung und findet dabei bei identischen Werten von  $-27\%$  wie in der Norm. Bei der Gewichtsabnahme Fett suchiger nimmt die Calorienproduktion bezogen auf die Oberfläche stärker ab

bei Fettsüchtigen so gut wie nie bekannt sind aber er liegt durchaus im Bereich des Möglichen

Trotzdem hat es seine Pichtigkeit daß das Verhalten des Grundumsatzes in der Genese der Fettsucht im allgemeinen keine Rolle spielt

Wie steht es nun mit der Steigerung der Oxylationen nach Nahrungsufuhr bei Fettsüchtigen? Fallt die spezifisch dynamische Wirkung hier geringer aus als in der Norm? Klarung in dieser Frage können nur mindestens beständige Respirationsversuche bringen Untersuchungen die nur die ersten 2—3 Std umfassen wie es leider manchmal in Deutschland üblich ist sind hier wertlos

Die Beurteilungen sind oft schwierig da schon beim Gesunden die Zahlen beträchtlich schwanken (Zusammenfassung bei BERNDICT u. CARPENTER sowie GRAFE) Immerhin liegen auch in der älteren Literatur Werte vor die als abnorm

niedrig angesprochen werden müssen (vgl. vor allem STEVENSON mit bei v. BERGMANN) Einwandfrei und entscheidend sind aber erst die Beobachtungen von POLLY sowie der amerikanischen Autoren C. C. WANG STROUSE und SAUNDERS Diese Befunde sind so wichtig daß sie hier auch graphisch wiedergegeben werden müssen POLLY hatte das Glück in einem Doppelversuch beim gleichen Menschen den dynamischen Versuch mit einer gleichgroßen Eiweißmenge vor und nach Auftreten einer Fettsucht durchführen zu können Da die Grundumsatzwerte in beiden Zeiträumen sich decken ist ein exakter Vergleich nach jeder Richtung möglich (vgl. Abb. 24 S. 340)

Der Kurvenverlauf mit der flachen Fettsuchtkurve ist so charakteristisch daß jeder weitere Kommentar sich erübrigt Die Untersuchungen von C. C. WANG STROUSE u. SAUNDERS verglichen in 8 Stunden Versuchsergebnissen das dynamische Verhalten der gleichen Kost bei 12 Fettsüchtigen und je 6 Unterernährten und Normalen

Die obigen Kurven (Abb. 24) geben die Durchschnittswerte für die Eiweißversuche an

Die zeigen auf deutlichste wie minimal der dynamische Effekt bei den Fetten gegenüber den Normalen und den Mageren ist Im Prinzip das gleiche ist bei den Kohlenhydraten der Fall während beim Fett die Unterschiede nur gering sind PLAUT LIEBOWITZ GESSLER KRAUS u. PETTIO STRIECK u. MARK fanden im Prinzip das gleiche so daß man an der Tatsache daß die spezifisch-dynamische Wirkung bei vielen Fettsüchtigen abnorm niedrig ist nicht mehr bezweifelt werden kann

Nehmen wir an daß der dynamische Effekt der stets gleichbleibenden Nahrung bei einem Menschen von 10 auf 5% pro 10 Std absinkt so wurden beide Zahlen noch im Bereich der Norm fallen aber die Differenz würde ceteris paribus genügen um Gewicht zunehmen von 7—8 kg in einem Jahre zu ermöglichen Es unterliegt also keinem Zweifel daß von dieser Seite her theoretisch die Möglichkeit zur Klärung der Fettsüchtigen gegeben ist

Auch DE BOIS u. Mitarb. fanden in 12 Calorimeterexperimenten bei 4 fettleidigen und 3 normalen Männern nach Zufuhr von 300—500 g Fleisch bei Adipösen

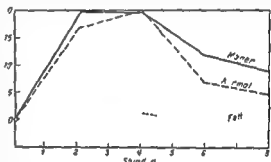


Abb. 24. Die spezifisch dynamische Wirkung (SDA) bei der Nahrungsaufnahme. Die Kurven zeigen die SDA in kcal/m² über die Zeit (in Stunden) für Protein, Fett und Kohlenhydrate. (Nach WANG, STROUSE u. SAUNDERS)



nur eine spezifisch dynamische Wirkung von + 13% gegenüber + 17% bei den Normalen JAQUET u SVENSON sowie G VON BERGMANN vermißten sie in ihren langwierigen Versuchen in großen Kammern ganz. Von einer gesetzmäßigen Herabsetzung der spezifisch dynamischen Wirkung bei Fettleibigen kann aber nicht die Rede sein. Dafür verhalten sich die einzelnen Fälle zu verschieden. So vermißte sie z. B. LAUTER in seinen Fällen. Auch im Durchschnitt eines größeren Materials fanden STPANG, McCLUGAGE u. BROWLEE keine sicheren Differenzen. Einer Steigerung von + 10% in 8 Std. bei Adiposen standen Werte von + 11% bei Normalen und von + 15% bei Mageren gegenüber.

LAUTER (unter 13 Fällen 2mal) und vor allem H. BERNHARDT (Z) hatten in einzelnen langdauernden Versuchen eine negative Phase nach Abklingen der dynamischen Wirkung nach Fleisch festgestellt, und letzterer hat daraus weit gehende Schlüsse sogar für den Grundumsatz gezogen.

Es soll nicht geleugnet werden, daß solche Reaktionsweisen bei Adiposen vorkommen. Wir sehen solche Rhythmen manchmal auch bei Gesunden nach besonders großer Eiweißaufnahme und fast regelmäßig nach sehr starker körperlicher Anstrengung (vgl. z. B. MARK bei Olympiasiegern). Aber bei Fettleibigen sind sie bei der üblichen Testnahrung sicher sehr große Ausnahmen. In unseren sehr zahlreichen Untersuchungen haben wir sie nie beobachtet, ebenso wenig wie BENEDICT u. CARPENTER, NEWBURN sowie WILDER. Da wo sie ganz ausnahmsweise einmal auftreten sollten, wurden sie natürlich den dynamischen Gesamteffekt entsprechend herabgesetzt.

Unter der Annahme, daß die spezifisch dynamische Stoffwechselsteigerung bei einem Grundumsatz von 2000 um 5% niedriger liegt als in der Norm, wurde eine Ersparnis von 100 Cal = etwa 10 g Fett eintreten. Dieser Betrag ist so niedrig, daß er bei einer normalen Gewichtsregulation im Gesamttagumsatz kompensiert werden würde. Auch die niedrigste spezifisch dynamische Wirkung kann also zur Erklärung von Einsparung höchstens in einem Bruchteil der Fälle herangezogen werden.

Die bisherige Betrachtung betraf nur die Belastung des Stoffwechsels mit den üblichen Testmengen von 200–500 g oder einer eben ausreichenden Kost. Sonderverhältnisse liegen vor, wenn es sich um eine stärkere Überernährung handelt. Doch soll davon erst später im Rahmen der Regulierungsvorgänge die Rede sein. Das gleiche gilt für die Frage qualitativer Veränderungen gegenüber der Norm nach Nahrungszufuhr wie Fettbildung aus Kohlenhydraten und Ketogenese.

Der Hauptausgabenposten in der Energiebilanz ist die *Muskeltätigkeit*. Beträgt der Zuwachs durch spezifisch dynamische Wirkung bei einer gerade ausreichenden Kost höchstens 250–300 Cal, so handelt es sich bei der Muskelarbeit um ein Mehrfaches dieses Betrages.

LANDOIS rechnete 200 000 Lgm als mittlere Tagesarbeit eines Mannes entsprechend 470 Cal. Unter der Annahme eines normalen Nutzeffektes der Arbeit von 25% waren zu ihrer Leistung 1880 Cal erforderlich, ein wohl etwas zu hoch angesetzter Betrag. Leider ist aber gerade dieser wichtige Faktor in seiner Gesamtwirkung einer exakten Untersuchung nicht zugänglich, da es keine Möglichkeit gibt, die Gesamtmuskeltätigkeit eines normalen Arbeitstages bei einem Menschen einigermaßen genau zu erfassen.

Es ist daher verständlich und zugleich sehr bequem, diese große Unbekannte für die Entstehung der Fettsucht verantwortlich zu machen, d. h. anzunehmen, der Fettsüchtige bewege sich weit weniger als der Normale und spare dadurch große Mengen von Calorien.

Für die Beinarbeit läßt sich ein ungefährer Anhaltspunkt für die calorische Leistung mit dem Schrittzähler gewinnen, aber die Schritte sind nicht immer

gleich groß und Niveauunterschiede beim Aufwärts und Abwärtsgehen können dabei nicht berücksichtigt werden. Trotzdem hat LAUTER in Selbstuntersuchungen versucht den Fettaufwand für seine Hauptmuskeltätigkeit nämlich den langen Hin und Rückweg zu seiner Klinik mit Hilfe der ZUNTZschen Zahlen auf die genannte Weise zu berechnen. Er fand dabei für eine Weglänge von 4,7 km einen Fettverbrauch von etwa 19 g (= 27 g Fettgewebe) bei einem Weg von 7,4 km einen solchen von 81 g Fett (= 113,4 g Fettgewebe). Im ersteren Falle wurde er mithin etwa 86 g Körpergewichtsabnahme gegenüber dem längeren Weg täglich erspart. Er bemerkt dazu, daß ihm Unterschiede in seiner Muskeltätigkeit in beiden Fällen gar nicht zum Bewußtsein gekommen waren.

Interessant ist in diesem Zusammenhang auch eine ältere Berechnung von C. von NOORDEN (Z). Wenn ein Mann eine 1,5 m hoch gelegene Wohnung zu der er 4 mal täglich hinaufsteigen muß mit einer Parterrewohnung vertauscht, so kann er jährlich lediglich durch den Fortfall dieses Muskelaufwandes für das frühere Steigen etwa 1 kg Fettgewebe sparen.

Auch auf anderen Wegen hat man versucht Anhaltspunkte für den Calorienaufwand für Muskelarbeit bei Fettleibigen zu gewinnen. Man läßt sie im Tretrad oder am Bremsergometer eine in kgm genutzte Arbeit leisten und vergleicht den dabei festgestellten Nutzeffekt mit demjenigen eines normalen Menschen. Es war von vornherein zu erwarten, daß der Adipose dabei schlechter abschnitten würde, da er ja eine größere Last zu bewegen hat.

Die ersten umfassenden derartigen Versuche stellten JAQUET u. STEVSON bei kräftigen leistungsfähigen Fettleibigen an. In manchen Fällen fanden sich keine Abweichungen von der Norm, in anderen allerdings Nutzwerte, die nur  $\frac{1}{4}$  des Normalwertes von etwa 20% betrug. Es waren das so niedrige Zahlen wie sie die gleichen Autoren nur noch bei Rekonvaleszenten nach schweren langdauernden Infektionskrankheiten (z. B. Typhus) beobachtet hatten. Selbstverständlich müssen für solche Versuche alle Fettleichtigen mit Kreislaufkomplikationen ausscheiden, die als solche schon einen unverhältnismäßig hohen Calorienaufwand für die Muskeltätigkeit erfordern.

Merkwürdigerweise fand GESSLER bei seinen Kranken nicht nur keine schlechtere, sondern eine um etwa 20% bessere Ökonomie bei seinen Arbeitsversuchen. Sie stieg sogar bis + 28%. Die Arbeit gemessen mit einer Art FICKschen Arbeitszähler bestand in dem Hochwinden eines etwa 40 kg schweren Gewichtes. Die Versuchspersonen wurden vorher gut eingeübt. Mit diesem überraschenden Resultate, das mit dem guten Training und der leicht sehr anstrengenden Arbeit allein nicht zu erklären ist, steht GESSLER aber allein. WANG STORSE u. Vitarb. haben auf breiter Basis erneut den mechanischen Nutzeffekt der Muskelarbeit bei Fettleichtigen mit einem Fahrradergometer studiert und fanden dabei bei Fettleichtigen 17%, bei Normalen 24,4% und 76% Nutzeffekt bei Untergewichtigen. War die Arbeit sehr ermüdend, so sank der Nutzeffekt bei Fettleichtigen auf 10,1% gegenüber 21,3% bei Normalen und 23,1% bei Mageren. Ab 15 min nach Beendigung lag die Stoffwechselsteigerung bei Normalen nur mehr + 3% über dem Basiswerte, bei Fetten und Mageren noch um + 7%. Nach 30 min war sie bei mäßiger Arbeit in allen Gruppen praktisch abgeklungen (nur noch 1%).

Auch LATTER, der nur die Nachwirkung der Arbeit untersuchte, fand diese bei Fettleichtigen länger und stärker als bei Normalen, besonders wenn es sich um schwere erschöpfende Arbeit handelte. Zu dem gleichen Resultate kamen L. ROBERTSON u. DUNN. Die Untersuchung der Muskelwirkung darf aber nicht halt machen, wenn die Sauerstoffschuld getilgt und die Leistungsrate bereits wieder erreicht sind, sondern es muß auch eine eventuell sekundäre Nachwirkung mit einbezogen werden.

nur eine spezifisch dynamische Wirkung von + 13% gegenüber + 17% bei den Normalen JAQUET u SVENSON sowie G von BERGMANN vermißten sie in ihren langwierigen Versuchen in großen Kammern ganz Von einer gesetzmäßigen Herabsetzung der spezifisch dynamischen Wirkung bei Fettleibigen kann aber nicht die Rede sein Dafür verhalten sich die einzelnen Fälle zu verschieden So vermißte sie z B LAUTER in seinen Fällen Auch im Durchschnitt eines größeren Materials fanden STRANG McCLUGAGE u BROWNE keine sicheren Differenzen Einer Steigerung von + 10% in 8 Std bei Adiposen standen Werte von + 11% bei Normalen und von + 15% bei Mageren gegenüber

LAUTER (unter 13 Fällen 2mal) und vor allem H BERGHARDT (2) hatten in einzelnen langdauernden Versuchen eine negative Phase nach Abklingen der dynamischen Wirkung nach Fleisch festgestellt und letzterer hat daraus weit gehende Schlüsse sogar für den Grundumsatz gezogen

Es soll nicht geleugnet werden daß solche Reaktionsweisen bei Adiposen vorkommen Wir sehen solche Rhythmen manchmal auch bei Gesunden nach besonders großer Eiweißaufnahme und fast regelmäßig nach sehr starker körperlicher Anstrengung (vgl z B MARK bei Olympiasiegern) Aber bei Fettleibigen sind sie bei der üblichen Testnahrung sicher sehr große Ausnahmen In unseren sehr zahlreichen Untersuchungen haben wir sie nie beobachtet ebensowenig wie BENEDICT u CARPENTER NEWBURN sowie WILDER Da wo sie ganz ausnahmsweise einmal auftreten sollten wurden sie natürlich den dynamischen Gesamteffekt entsprechend herabsetzen

Unter der Annahme daß die spezifisch dynamische Stoffwechselsteigerung bei einem Grundumsatz von 2000 um 5% niedriger liegt als in der Norm wurde eine Ersparnis von 100 Cal = etwa 10 g Fett eintreten Dieser Betrag ist so niedrig daß er bei einer normalen Gewichtsregulation im Gesamttagumsatz kompensiert werden würde Auch die ermiedrigte spezifisch dynamische Wirkung kann also zur Erklärung von Einsparung höchstens in einem Bruchteil der Fälle herangezogen werden

Die bisherige Betrachtung betraf nur die Belastung des Stoffwechsels mit den üblichen Testeweißmengen von 200—500 g oder einer eben ausreichenden Kost Sonderverhältnisse liegen vor wenn es sich um eine stärkere Überernährung handelt Doch soll davon erst später im Rahmen der Regulierungsvorgänge die Rede sein Das gleiche gilt für die Frage qualitativer Veränderungen gegenüber der Norm nach Nahrungszufuhr wie Fettbildung aus Kohlenhydraten und Ketogenese

Der Hauptausgabenposten in der Energiebilanz ist die *Muskeltätigkeit* Betragt der Zuwachs durch spezifisch dynamische Wirkung bei einer gerade ausreichenden Kost höchstens 250—300 Cal so handelt es sich bei der Muskelarbeit um ein Mehrfaches dieses Betrages

LANDOIS rechnete 200000 kgm als mittlere Tagesarbeit eines Mannes entsprechend 470 Cal Unter der Annahme eines normalen Nutzeffektes der Arbeit von 25% waren zu ihrer Leistung 1880 Cal erforderlich ein wohl etwas zu hoch angesetzter Betrag Leider ist aber gerade dieser wichtige Faktor in seiner Gesamtwirkung einer exakten Untersuchung nicht zugänglich da es keine Möglichkeit gibt die Gesamtmuskeltätigkeit eines normalen Arbeitstages bei einem Menschen einigermaßen genau zu erfassen

Es ist daher verständlich und zugleich sehr bequem diese große Unbekannte für die Entstehung der Fettsucht verantwortlich zu machen d h anzunehmen der Fettsüchtige bewege sich weit weniger als der Normale und spare dadurch große Mengen von Calorien

Für die Beinarbeit läßt sich ein ungefährender Anhaltspunkt für die calorische Leistung mit dem Schrittzähler gewinnen aber die Schritte sind nicht immer

gleich groß und Niveauunterschiede beim Aufwärts und Abwärtsgehen können dabei nicht berücksichtigt werden. Trotzdem hat LAUTER in Selbstuntersuchungen versucht den Fettaufwand für seine Hauptmuskeltätigkeit nämlich den langen Hin und Puckweg zu berechnen. Er fand dabei für eine Weglänge von 47 km einen Fettverbrauch von etwa 19 ■ (— 27 g Fettgewebe) bei einem Weg von 74 km einen solchen von 81 g Fett (— 1134 g Fettgewebe). Im ersteren Falle wurde er mithin etwa 80 ■ Körpergewichtsabnahme gegenüber dem längeren Weg täglich im paren. Er bemerkt dazu daß ihm Unterschiede in seiner Muskeltätigkeit in beiden Fällen gar nicht zum Bewußtsein gekommen waren.

Interessant ist in diesem Zusammenhang auch eine ältere Berechnung von C. von NOORDEN (2). Wenn ein Mann eine 15 m hochgelegene Wohnung zu der er 4mal täglich hinaufsteigen muß mit einer Parterwohnung vertauscht so kann er jährlich lediglich durch den Fortfall dieses Muskelaufwandes für das frühere Steigen etwa 2 kg Fettgewebe sparen.

Auch auf anderen Wegen hat man versucht Anhaltspunkte für den Calorienaufwand für Muskularbeit bei Fettleibigen zu gewinnen. Man läßt sie im Tretrad oder am Bremsergometer eine in kgm genau dosierte Arbeit leisten und vergleicht den dabei festgestellten Nutzeffekt mit demjenigen eines normalen Menschen. Es war von vornherein zu erwarten daß der Adiposo dabei schlechter abschnitten wurde da er ja eine größere Last zu bewegen hat.

Die ersten umfassenden derartigen Versuche stellten JAQUET u. SYRSON bei kräftigen leistungsfähigen Fettleibigen an. In manchen Fällen fanden sich keine Abweichungen von der Norm in anderen allerdings Nutzwerte die nur  $\frac{1}{4}$  des Normalwertes von etwa 20% betrug. Es waren das so niedrige Zahlen wie sie die gleichen Autoren nur noch bei Rekonvaleszenten nach schweren langlebigen Infektionskrankheiten (z. B. Typhus) beobachtet hatten. Selbstverständlich müssen für solche Versuche alle Fettsüchtigen mit Kreislaufkomplikationen ausscheiden die als solche schon einen unverhältnismäßig hohen Calorienaufwand für die Muskeltätigkeit erfordern.

Merkwürdigerweise fand GESSLER bei seinen Kranken nicht nur keine schlechtere sondern eine um etwa 20% bessere Ökonomie bei seinen Arbeitsversuchen. Sie stieg sogar bis + 23%. Die Arbeit gemessen mit einer Art Fickschen Arbeitsammler bestand in dem Hochwinden eines etwa 40 kg schweren Gewichtes. Die Versuchspersonen wurden vorher gut eingeübt. Mit diesem überraschenden Resultate das mit dem guten Training und der leicht sehr anstrengenden Arbeit allein nicht zu erklären ist steht GESSLER aber allein WANO STORSE ■ Mitteil. haben auf breiter Basis erneut den mechanischen Nutzeffekt der Muskularbeit bei Fettsüchtigen mit einem Fahrradergometer studiert und fanden dabei bei Fettsüchtigen 217% bei Normalen 244% und 276% Nutzeffekt bei Untergewichtigen. War die Arbeit sehr ermüdend so sank der Nutzeffekt bei Fettsüchtigen auf 191% gegenüber 213% bei Normalen und 231% bei Mageren ab. 15 min nach Beendigung lag die Stoffwechselsteigerung bei Normalen nur mehr + 3% über dem Basalwerte bei Fetten und Mageren noch um + 7%. Nach 30 min war sie bei mäßiger Arbeit in allen Gruppen praktisch abgeklungen (nur noch 1%).

Auch LAUTER der nur die Nachwirkung der Arbeit untersuchte fand diese bei Fettsüchtigen länger und stärker als bei Normalen besonders wenn es sich um schwere erschöpfende Arbeit handelte. Zu dem gleichen Resultate kamen PRODER DEWIG. Die Untersuchung der Muskeleinwirkung darf aber nicht halt machen wenn die Sauerstoffschuld getilgt und die Ausgangswerte bereits wieder erreicht sind sondern es muß auch eine eventuell sekundäre Nachwirkung mit einbezogen werden.

BERNHARDT (4) hat die Behauptung aufgestellt daß auch bei der Muskelarbeit an die positive Phase sich oft eine negative anschließt. Sie konnte unter Umständen so groß sein daß sie energetisch betrachtet den ganzen Mehrverbrauch der Arbeit unter Umständen kompensieren kann. Das würde praktisch bedeuten daß im Endeffekt der Fettsüchtige für Arbeitsleistung überhaupt keinen Korpereffort aufzuwenden braucht. GRAFF und MAGNUS LEVI haben gleich in den anschließenden Diskussionen nach BERNHARDTS Mitteilung Einwände geltend gemacht. Tatsächlich konnten WILDER SMITH und SANDIFORD BERNHARDTS Angaben nicht bestätigen.

Überblickt man alle die zahlreichen Arbeiten zu dieser Frage (anderweitige Literatur bei GLATZEL (4)) so kommt man zu der Überzeugung daß bei der Muskelarbeit des Adipösen keine Calorienersparnis vorliegt, daß er im Gegenteil unökonomischer arbeitet als der Gesunde und erst recht der Magere.

Er mußte also bei gleichbleibender Motivation wie früher eher abnehmen. IATTER zieht daraus den alternativen Schluß:

Wenn er an Gewicht zunimmt so ist er entweder mehr oder er arbeitet weniger. FRIEDRICH MÜLLER (2) hat den Satz geprägt: Fettsucht ist Kapital und bringt Zinsen, d. h. nämlich die Zinsen der Faulheit. Das gilt aber erst wenn Kapital da ist, d. h. wenn bereits eine Fettsucht besteht. Das was uns aber vor allem interessiert ist die Frage der Entstehung der Fettsucht. Ob hier ein Nachlassen der Muskelaktivität eine maßgebende Rolle spielt ist durchaus möglich, ja wahrscheinlich. Bewiesen ist es allerdings nicht. Ist aber ein stärkeres Übergewicht einmal vorhanden so kann es keinem Zweifel unterliegen daß die meisten Fettleibigen träge und bequem werden, obwohl es vereinzelt auch solche Kranken mit erstaunlicher körperlicher Behendigkeit und Leistungsfähigkeit gibt. Zur Fastfettsucht addiert sich also oft die Trägheitsfettsucht.

Alles in allem darf wohl gesagt werden daß vom Fettsüchtigen jedenfalls bei bereits voll entwickelter Krankheit bei dem Hauptausgabeposten Muskelarbeit in der Regel die größten Ersparnisse gemacht werden, weil er sie bewußt oder unbewußt mehr oder weniger stark einschränkt. Natürlich erklären auch sie nicht alles.

Es sind nun noch 3 kleine Posten auf ihre Ersparnismöglichkeit bei Fettsüchtigen zu untersuchen: die chemische Wärmeregulation, die Affekte und der Schlaf.

Was den ersten Faktor betrifft so ist der Fettsüchtige bei seiner chemischen Wärmeregulation zweifellos viel günstiger gestellt als der Normale und erst recht der Magere, denn er hat an seiner Oberfläche eine breite Wärme schlecht leitende Schicht. Daher fühlt sich die Haut des Adipösen oft kühler an als die des Normalen und ihre Temperatur liegt auch wie vor allem STRANG u. Mitarb. zeigten mit der feinen TYRKOSCHEN Methode gemessen tatsächlich niedriger.

Nach BAZZETT ist für die Wärmeempfindung weniger die tatsächliche Gewegetemperatur maßgebend als die Temperatur in unmittelbarer Umgebung der sensiblen Nervenendigungen in der Haut. Ließen nun BOOTH u. STRANG Gesunde und Fettsüchtige soviel Fleisch essen (bis 900 g) wie die Versuchspersonen es bewältigen konnten so kam es zu einer Steigerung der Hauttemperatur zum Teil schon während des Essens, vor allem aber hinterher. Diese Steigerung betrug bei Normalen nach etwa 80 Minuten bis +2,2% bei Fettleibigen aber nur maximal +0,8°C. Diese Reaktion war in beiden Gruppen bei Frauen stärker ausgesprochen als bei Männern. Bei einem Anstiege bis auf +9,0°C konnten die Gesunden infolge starker Sättigung nicht mehr weiter essen, während es den Fettsüchtigen noch länger möglich war. Die amerikanischen Autoren bringen das mit der geringeren spezifisch dynamischen Erweißwirkung und dem verspäteten Sättigungsgefühl der Adipösen in Verbindung. Es kann keinem Zweifel unterliegen daß der Fettleibige gegenüber der Kalte viel besser geschützt ist als der Normale und Magere.

# Das Bilanzproblem

Er kommt im allgemeinen mit einer Einschränkung der physikalischen Wärme regulation aus, indem er Hautdurchblutung und Wasserdampfabgabe und damit die Wärmeverluste der Hautoberfläche durch Leitung, Strahlung und Konvektion erheblich einschränkt. Der normale und Vagare ist dagegen gezwungen seine chemische Wärmeregulation anzuspannen, d. h. seine Oxydationen zu steigern. Dafür konnte mein früherer Mitarbeiter MARK auch den experimentellen Beweis steuern, indem er nachwies, daß die Oxydationen bei Fettsüchtigen mit unbedecktem Körper bei mittlerer Außentemperatur weit weniger oder gar nicht ansteigen gegenüber gesunden Vergleichspersonen.

Es liegt also hier sicher eine Calorienersparnis beim Fettsüchtigen vor. Eine andere Frage ist natürlich, wie weit eine solche im Leben tatsächlich eintritt. Der Mensch trägt als Wärmeschutz seine Kleidung und wird daher nur selten gezwungen, seinen Hochstens im Winter bei mangelhafter Bekleidung und starkem Wind, nehmen Höchstens im Winter bei mangelhafter Bekleidung und starkem Wind, konnte das der Fall sein.

Schatzungen über das Ausmaß der Einsparung bei Adiposen auf diesem Gebiete lassen sich begreiflicherweise nicht anstellen. Leider muß ähnliches auch von den Affekten gesagt werden. Wie schon an anderer Stelle dieses Buches (S. 27) geschildert wurde, führen auch starke Gemütsbewegungen vor allem depressiver Art bei Gesunden zu oft nicht erheblichen Stoffwechselsteigerungen bis zu 20% und mehr. Ist dies schon wie ich mit meinen Mitarbeitern TRAUMANN und L. MAYER gezeigt habe in der Hypnose mit bedrosselter Motilität der Fall, so gilt es erst recht im gewöhnlichen Leben bei unbeschränkter Bewegung. Der Volksmund hat recht, wenn er sagt: „Dorger zehrt auf der anderen Seite wird allermehr auch von Hummerspeck“.

Damit ist wohl gemeint, daß Hummer viel Menschen depressiv schlafen und energielos macht und sie manchmal veranlaßt, im Essen und Trinken besonders eine ein gehend psychosomatisch erschöpfte und behandelte Frau von J. STOLLAPITZ (1930). So sind die Reaktionen bei den verschiedenen Menschen außerordentlich verschieden, aber im allgemeinen dürfte die Einschränkung der Nahrungsaufnahme bei heran tretenden Erregungen mit weniger starken Affekten reagieren als die normalen. Sie gehören ganz vorwiegend zur Gruppe der Phlegmatiker. Das wußte schon SHAKESPEARE, wenn er seinem JULIUS CAESAR die Worte in den Mund legte: „laßt wohlbeleibte Menschen um mich sein“.

Adipose lassen sich im allgemeinen aus ihrer körperlichen und seelischen Ruhe wehr ungern aufheben und reagieren seelisch erschütterter, wo sie ihnen nicht entgegen kommen, möglichst bald ab. Sicher ist auch, daß das Temperament im Lauf der Jahrzehnte bei den meisten abnimmt. Es geht ihnen wie dem feurigen Wein, der auch im Laufe der Jahre milder wird. Manche Fettsüchtige in vorgerückten Jahren mag, zum Teil durch ihre Erklärung finden, welche Rolle der Affektfaktor in der Genese spielt, kann nur für den Einzelfall festgestellt werden. Aber selbst da, wo er deutlich in die Färbung tritt, ist es unmöglich, seine Bedeutung quantitativ, d. h. calorisch bzw. gewichtsmäßig zu zuwerten.

Sicher ist nur, daß er als Färbung in der Gesamtbilanz in die Erscheinung treten muß, nicht nur im Vergleich zum normalen im allgemeinen, sondern vor allem auch im Vergleich zu dem Verhalten des Fetteibigen vor seiner Krankheit. Schließlich wäre auch noch an den Schlaf als Hauptquelle zu denken. Es ist eine bekannte Erfahrung, daß die Adiposen ohne Komplikationen länger tiefer und ruhiger schlafen als normale.

Entgegen einer früheren Annahme kann es vor allem auf Grund der Untersuchungen von BENEDICT u. Mitarb. sowie von TALBOT als sicher gelten, daß der Grundumsatz im Schlafe absinkt. MASON und BENEDICT geben eine Erniedrigung von 7—12% WANG u. KERRY für junge Menschen sogar von — 15% an. Bei einem Grundumsatz von 1650 Cal und einer Stoffwechselenkung von durchschnittlich — 10% wurde die Calorienersparnis für einen 8stündigen völlig ruhigen Schlaf 56 Cal betragen. In einer schlaflosen Nacht dürften dagegen die Oxydationen höher wie der Grundumsatz sein.

Ob ein solcher Schlaffaktor in der Calorienbilanz des Fettsüchtigen überhaupt eine Rolle spielt, läßt sich schwer entscheiden. Auf alle Fälle dürfte er nur von ganz untergeordneter Bedeutung sein.

Damit ist die Untersuchung der Ausgabeposten und ihrer Ersparnismöglichkeiten bei Adiposen beendet, da andere Faktoren nicht in Betracht kommen.

Ehe das Gesamtergebnis dieser Überprüfung besprochen wird, muß noch die Frage erörtert werden, ob bei einer solchen Calorien- und Gewichtsbilanz Verschleierungen möglich sind. Für die Calorien ist das zu verneinen. Anders liegen aber die Dinge beim Gewicht. Da der Körper zu rund  $\frac{1}{4}$  aus Wasser besteht, so können Schwankungen in dieser Menge erheblich ins Gewicht fallen. Dazu kommt, daß Fett nie trocken angesetzt wird, sondern mit wechselnden Mengen von Wasser, und daß der Körper des Adiposen, wie später noch ausführlich erörtert wird, eine sehr erhebliche hydrophile Tendenz besitzt. Bei der Berechnung der Fettgewebsbildung wurde meist ein Wassergehalt von 20% in Ansatz gebracht. Tatsächlich können aber die Werte bis 50% und mehr in die Höhe gehen. Im allgemeinen hat sich allerdings gezeigt, daß mit zunehmender Stärke der Fettsucht der Wassergehalt des Fettgewebes absinkt. Allerdings gilt das anscheinend vorwiegend für die sogenannte Mastfettsucht. So können die Gewichtszunahmen manchmal größer sein, als sie auf Grund des errechneten Fettansatzes angenommen werden.

Welches ist nun das Ergebnis dieser Gesamtbilanzbetrachtung? Wir wissen von vornherein, daß sie mit einem Plus abschließt, daß dieses aber auf einen Tag bezogen meist außerordentlich klein ist. Da wo die Nahrungszufuhr den Normalwert überschreitet, wie bei der sogenannten exogenen Form der Adipositas, liegen die Verhältnisse klar. Die Einnahmen sind eben erheblich größer als die normalen Ausgaben. Deshalb muß der Organismus zunehmen.

Das mühsame Rechnen fängt erst an, wenn wie bei den sogenannten endogenen Formen auch bei einer normalen oder sogar unternormalen Nahrungszufuhr das Gewicht ansteigt. Wie ist das möglich? Die Durchsicht der einzelnen Posten hat gezeigt, daß auf allen Gebieten Einsparungen möglich sind, aber nirgends sind sie gesetzmäßig, d. h. in allen Fällen vorhanden. Für den Grundumsatz gilt das nur für 1 bis höchstens 2%. Für die spezifisch dynamische Nahrungswirkung ist das wohl die Regel, wenn auch mit sehr vielen Ausnahmen, und das gleiche gilt in noch höherem Grade für die Motilität und vielleicht auch die Affekte.

Jeder Einzelfall muß für sich getrennt betrachtet werden. Dann aber wird es meist möglich sein, die Gebiete auf denen Einsparungen stattfinden, zu eruieren, zumal wenn man bedenkt, daß die meisten Kranken nicht während des Entstehens ihrer Fettsucht, sondern erst auf der Höhe ihrer Entwicklung zur Untersuchung kommen, wenn bereits Gegenmaßnahmen von dem Kranken selbst getroffen werden.

### β) Das Regulationsproblem

Ist nun mit dem etwas unsicheren Ergebnisse der energetischen Betrachtung das Rätsel der Fettsucht gelöst? Keineswegs. Die Problematik fängt nun erst recht an, denn es entsteht die Frage, warum beim Gesunden die Calorienbilanz anscheinend weitgehend unabhängig von Nahrungsaufnahme und Körperausgaben in normalen

Zeiten stets aufrechterhalten und das Körpergewicht mit geringfügigen Schwankungen konstant bleibt und warum sie sich beim Fett mangel positiv gestaltet.

Nach dem gegenwärtigen Stande unserer Erkenntnis gibt es darauf nur eine Antwort. Beim Normalen ist unter normalen Lebensbedingungen der zentrale Regulationsmechanismus für Stoffwechsel und Gewicht konstant intakt, beim Fettsüchtigen aber irgendwie gestört. Es ist daher unsere Aufgabe festzustellen, auf welchem Gebiete die Störungen liegen. In Betracht kommen in erster Linie Störungen des Appetits bzw. des Sättigungsgefühls und ferner auch ein Versagen der Gegenregulation gegen eine überhöhte Nahrungsaufnahme. Beides betrifft vor allem die vorwiegend exogene Fettsucht. Beides sind aber endogene Vorgänge, die beweisen, daß an der Entstehung der Mastfettucht stets auch endogene Faktoren beteiligt sind.

Von der regulierenden Bedeutung von Hunger und Sättigungsgefühl für Stoffwechselgewicht und Gleichgewichtskonstanz war schon in einem früheren Kapitel (S. 343) die Rede. Es wurde dort gezeigt, wie kompliziert dieser Vorgang ist und auf welchen verschiedenen Wegen er zustandekommt. Im Endeffekt wird er aber höchstwahrscheinlich stets zentral nervös reguliert. Er arbeitet gewiß nicht wie eine Präzisionsmaschine, aber immerhin doch beim Menschen mit solcher Zuverlässigkeit, daß die Nahrungszufuhr in der Regel und vor allem für längere Zeit in den richtigen Grenzen gehalten wird.

Es kann wohl keinem Zweifel unterliegen, daß viele Fettsüchtige wahrscheinlich die meisten einen abnorm großen Hunger oder ein vermindertes Sättigungsgefühl haben. G. von PRZYBYL (7) hat mit Recht von einer pathologischen Hyperappetenz gesprochen. LUBKE (7) etwas umfassender von einer *Dysorexia*.

Ein besonders krasses Beispiel für pathologischen Hunger und vermindertes Sättigungsgefühl wurde schon auf S. 371 gegeben. Ein weiteres ebenso grotesk ist noch angeführt von König Heinrich VIII. von England wird berichtet (zit. bei FLECK, VALLECZEWSKI) daß er zu seiner Sättigung beim Abendessen außer Brühen, Pasteten und Pagouts einen halben halbrunden einen Hammelbraten, eine komplette Hirschleber, einen 6 Pfundigen Ferkel, etliche Hühner und Kapunen, 3 kg Brot und eine ganze Dickschwein benötigte. Er war wohlbeleibt, aber sein Körpergewicht habe ich keine Angaben finden können.

Gewisse Anlagen mögen wie BOUTLEY meint hier Vorschub leisten. So sollen Leute mit besonders großen Brüchen ein vermindertes Sättigungsgefühl besitzen, weil für ihnen der intrastomale Druck der nach REISSER u. PRADYNO das Sättigungsgefühl auslösen soll erst später und vermindert sich einstellen soll. Nach den Untersuchungen von O. BRUNS handelt es sich dabei aber nicht um rein mechanische Momente, sondern es kommt wie experimentell nachgewiesen wurde bei starker Magenfüllung zu einer reflektorischen Bruchdehnungsschlaffung. Es wäre sehr wohl denkbar, daß diese bei den einzelnen Menschen in sehr wechselnder Weise eintreten könnte, so daß sich BRUNS Befunde sehr wohl mit SOMMERFELD'S Vorstellung vereinbaren lassen.

Außer dem pathologisch geringigten Hungergefühl können noch andere Momente zu einer überhöhten Nahrungsaufnahme führen, die wohl in der Gewohnheit, Gedankenlosigkeit, schlechtem Beispiel, der reinen Freude am Essen. Entweder wird hier das Sättigungsgefühl nicht genügend beachtet oder die Nahrungsaufnahme erfolgt so rasch, daß der normale Sättigungsreflex der sicher nicht mit der Einschleppung eines peripheren Reflexes einsetzt, sondern zu seiner Entstehung Zeit braucht. Auch in derartigen Fällen kann oder muß sich vor allem auf die Dauer und bei sehr stark überhöhter Nahrungsaufnahme Fettsucht entwickeln. Häufiger mag auch eine mangelnde Anpassung des Sättigungsgefühls in dem Sinne vorliegen, daß zwar die Nahrungsaufnahme dieselbe bleibt,



wie früher daß aber durch Nachlassen der motorischen oder emotionellen Lebhaftigkeit wie sie sich im mittleren und höheren Lebensalter oft einstellt der Nahrungsbedarf gegenüber früher sich erniedrigt hat

Ein wichtiges Regulativ für den Hunger ist zweifellos der *Blutzuckerspiegel*. Die meisten Menschen bekommen bei einer Hypoglykämie Hunger oft sogar Heißhunger. Auch dieser wird höchst wahrscheinlich zentralnervös ausgelöst.

Mit der Bedeutung des Pankreasinkretes für den Fettstoffwechsel hat sich vor allem FALTA (vgl. auch Z) und seine Schule beschäftigt und es unterliegt keinem Zweifel daß ein funktionstüchtiger Inselapparat für die Mastung außerordentlich wichtig ist. Eine Überfunktion konnte der Entstehung einer Fettsucht Vorschub leisten. FALTA war sogar geneigt dem Inselorgan bei jeder Form der Fettsucht mindestens im Stadium der Entstehung eine wenigstens sekundäre Rolle zuzuschreiben und eine Sonderform der insularen Fettsucht aufzustellen. Davon wird noch später die Rede sein.

An dieser Stelle interessiert vor allem die Frage ob bei Fettsüchtigen eine Hypoglykämie und damit ein insular bedingter pathologischer Hunger tatsächlich eine Rolle spielt. Für den Nuchternzustand gilt das sicher nicht aber auch bei Dextrosebelastung verlaufen wie FALTA u. Mitarb. selbst feststellten die Blutzuckerkurven in der Regel normal ohne hypoglykämische Endphase. Das gleiche fand auch FELLINGER (Z) und wir konnten uns davon auch selber oft überzeugen. Allerdings gibt es auch sowohl bei Normalen wie bei Fettleibigen Ausnahmen. Der Hyperinsulinismus pflegt im allgemeinen weder mit einer starken Hyperappetenz noch mit einer Fettsucht einherzugehen. Trotzdem gibt es zweifellos vereinzelt Fälle von abnormem Appetit und konsekutiver Fettsucht bei denen eine Überfunktion des Inselapparates eine Rolle spielt.

Erwiesen ist daß bei Krankheiten die das Zwischenhirn betreffen wie Tumoren, Enzephalitis, Traumen, arteriosklerotische und paralytische Herde in dieser Gegend ein abnormer Eßtrieb und oft auch Fettsucht, die sogenannte cerebrale Form, sich entwickeln. Ähnliches sieht man bei Schwachsinnigen, Schizophrenen und senil Dementen die manchmal unter ausgesprochener Bulimie (Freßgier) leiden. BOSTROM hat das auf Fortfall von psychischen Hemmungen zurückgeführt. Jedenfalls handelt es sich um Störungen der Appetitregulierung und abnorme Reaktionen des hypothetischen Hungerzentrums. Auch R. W. HESS sah in seinen berühmten Versuchen mit Hypothalamusreizung vereinzelt Fettsucht meist kombiniert mit Polyglobulie.

Es braucht sich im Zwischenhirne nicht immer um deutliche anatomische Störungen zu handeln sondern es können auch Funktionsänderungen sein. Allerdings wissen wir außer den genannten Fällen über die feinere Histologie des Zwischenhirns bei Adipösen so gut wie nichts da es in Wien an entsprechenden Untersuchungen bisher fehlt.

Führt nun Überernährung sei es mit oder ohne Hyperappetenz stets zu einer Fettsucht?

Die klassische Stoffwechselphysiologie unter der Führung von VORR und PFLÜGER bejahte diese Frage. PFLÜGER lehrte daß die Zelle selbst und ihr Bedarf für die Oxydationen maßgebend ist ganz unabhängig von dem Nahrungsangebot und an einer anderen Stelle sagte er 20 Jahre später: Die ganze überschüssige Masse wird ohne Abzug — gleichsam kostenfrei — in Fett umgewandelt und als Fett abgelagert.

Diesem Dogma widerspricht aber die tägliche Erfahrung. Immer wieder beobachtet man gesunde Menschen die gewohnheitsmäßig enorme Nahrungsmengen zu sich nehmen ohne daß ihr Körpergewicht ansteigt. Außerordentlich eindrucksvoll war für mich ein Kollege aus meiner Assistentenzeit an der KRELL'schen Klinik

in Heidelberg. Er war etwa 1.62 m groß und hatte trotz gewaltiger Nahrungsaufnahmen fortlaufend kontrolliert jahrelang ein konstantes Körpergewicht von etwa 77 kg. Es machte ihm keine Schwierigkeiten mittags und abends genau gewogen und berechnet im Assistenzkitchen mo je 3000—6000 Cal zu essen. Er aß manchmal soviel, daß seinen Kollegen am gleichen Tisch vom Zuschauen übel wurde. Dabei hatte er keine andere körperliche Tätigkeit als das Versorgen des Krankendienstes als Stationsarzt. Wie ist so etwas möglich?

Es gibt da keine andere Erklärung als die, daß der gesunde Organismus über Regulationen verfügt, die einer Gewichtszunahme durch starke Überernährung entgegenwirken. Solche und ähnliche weniger klassische Beobachtungen sowie die Erfahrungen in der Landwirtschaft bei außerordentlich schwierigen Mastungen einzelner Tiere veranlaßten mich damals (1911—1919) mit meinen Mitarbeitern GRAHAM (Toronto), FICKETT (Harvard) und KOCH diesen Dingen näher nachzugehen.

I. O. NEUMANN hatte bereits 1902 sich in langen exakten Selbstversuchen bei gleicher Lebensweise und der üblichen Laboratoriumsarbeit mit einer Nettoeinfuhr von 2427 Cal ebenso im N- und Körpergewicht eingestellt wie mit einer solchen von täglich 1706 Cal. Gegen diese Feststellung konnte der Einwand erhoben werden, daß die Nahrungszufuhr nach oben und unten nur um etwa  $\pm 10\%$  schwankte und nie abnorm groß war.

Zunächst konnte man annehmen, daß bei einer sehr starken Überernährung die Ausnutzung im Darme leiden würde. Ein Ausgleich auf diesem Wege kommt aber nicht in Betracht, da GRAFF u. Mitarbeiter sowohl bei Hunden wie bei Menschen bei 3facher Überernährung sogar eine sehr gute Resorption von 92—95% feststellten.

Es kann daher entgegen der herrschenden Ansicht nur eine gewaltige kompensatorische Steigerung der Verbrennung vorliegen.

Den Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme konnten GRAFF u. Mitarbeiter sowohl beim Hunde wie beim Menschen erbringen.

Über die Verhältnisse beim Hunde (GRAFF u. GRAHAM) orientiert am besten das folgende Kurvenbild (Abb. 26) von einem 6½ Tage dauernden Überernährungsversuch. Gewählt wurde dafür eine etwa 2—3-jährige Hundin, die unter allen anderen Hunden durch ihre gewaltige Freßlust auffiel und stets im Käfig gehalten wurde. Trotzdem blieb in der Gesamtdauerbeobachtungszeit von etwa 1½ Jahr von einer Hungerperiode abgesehen das Körpergewicht von 20 kg fast vollkommen konstant. Das Verhalten des Körpergewichtes, der Oxydation und bestimmt in langfristigen Respirationversuchen und des respiratorischen Quotienten in den einzelnen Versuchsperioden mit Hunger und verschiedentlich starker Überernährung geht aus den Kurvenverläufen deutlich hervor.

Die Überernährung schwankte in den einzelnen mindestens 7 Tage umfassenden Perioden zwischen 130—300% des in den beiden Hungerversuchen festgestellten Minimalbedarfes. In der Hauptperiode von 29 Tagen über betrug sie 300%.

Das Ergebnis ist eindeutig. Im Laufe von 7 Tagen wurde der Hungergewichtsverlust von 5 kg bei einer Überernährung von 280% bereits wieder eingeholt, dann aber blieb das Körpergewicht trotz einer maximalen Überernährung bis 300% während 59 Tagen konstant. Gleichzeitig stiegen die Verbrennungen bis maximal +40%. Hand in Hand damit gingen starke N-Retentionen bis zu 12.6 g täglich bei einer N-Zufuhr von 14.15—19.68 g.

Die Konstanz des Körpergewichtes ließ sich weder durch gesteigerte Motilität noch durch schlechte Nahrungsausnutzung (92—95%) noch durch Wasserabgaben erklären. Die sämtlichen Faktoren fortlaufend genau kontrolliert wurden. Gegen eine stärkere Fettbildung aus Kohlenhydraten oder Eiweiß sprachen die nach Erreichung des Ausgangsgewichtes bald wieder ab sinkenden I. Q. Werte.

Es bleibt nur der Schluß daß die Hündin die gewaltigen Nahrungsüberschüsse ganz oder fast ganz wieder verbrannt hat. Weitere Hundeversuche (GRAFE u ECKSTEIN) zeigten ein ähnliches Ergebnis. In dem einen stiegen in 20—23stündigen Pespurationsversuchen die Oxydationen bis auf +82,3%, die Zersetzung des Überschusses bis auf +37,2%. In diesem 52tägigen Versuche nahm als die Überernährung bis auf 460% des Bedarfs gesteigert wurde auch das Körpergewicht für einige Zeit zu.

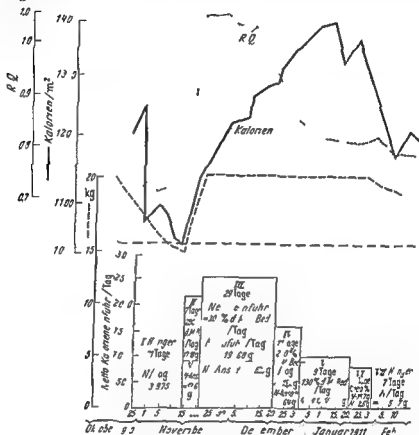


Abb. 6. Einfluß einer starken Überernährung auf Gewicht, Oxydationen und respiratorischen Quotienten bei Hunden (nach GRAFE und GRAHAM).

Beim Menschen können die Dinge ganz ähnlich liegen.

GRAFE u KOCH verfolgten bei einem 35jährigen Fabrikarbeiter von 156,5 cm Größe der durch ein stenosierendes Ulcus pylori etwa 90 kg verloren hatte und nach erfolgreicher Gastroenterostomie wieder aufgefüttert wurde den Einfluß einer sehr starken 40tägigen Überernährung mit 58—93 Cal/kg täglich. Der N-Gehalt der Nahrung schwankte zwischen 10—20% täglich.

Der Kranke nahm dabei von 49,4 auf 62,1 kg z. h. um etwa 50% zu. Gleichzeitig stiegen aber die Verbrennungen um +100% an (von 568 auf 1159 Cal/m² Körperoberfläche in den 10 Versuchsstunden).

Die Ergebnisse in Tabellenform mit den zur Beurteilung nötigen Daten sind bereits bei Besprechungen von Mastkuren mitgeteilt (S. 323) und müssen dort nachgesehen werden. Es läßt sich berechnen, daß auf der Höhe der Überernährung nur



Gehende zugeführte Eiweiß überflüssig sei und daher verbrannt werden müsse. Diese an falsche Vorstellungen von der Quelle der Muskelkraft anknüpfende Theorie ist schon von BISCNORF u. VORT widerlegt worden. Ein richtiger Gedanke ist in ihr aber insofern doch enthalten, als es nämlich eine Verschwendung ist, wenn der Organismus alle über seinen optimalen Eiweißbestand hinausgehende Eiweißüberschüsse quantitativ wieder zersetzt. Selbst VORT hat dem eine gewisse Berechtigung zuerkannt. Betrachtet man wie PUBNER es vor allem systematisch tat, die bei überreicher Eiweißnahrung sich abspielenden Vorgänge von der Seite des Gesamtstoffwechsels, so ergibt sich die bemerkenswerte Tatsache, daß die Oxydationen in solchen Fällen ganz gewaltig von Tag zu Tag ansteigen, während das Körpergewicht nur wenig zunimmt. Ein Nahrungsüberschuß von 50% Eiweiß steigerte in den Versuchen von RUBNER die Verbrennungen um +18 bis +19%, ein solcher von 128% aber um +46%. Zur primären spezifisch dynamischen Wirkung addierte sich die sekundäre wie RUBNER diesen Extrazunachs an Warmebildung nannte. Er bringt ihn in Zusammenhang mit den gleichzeitigen N-Potentationen, doch ist diese Annahme nicht richtig, da keinerlei Parallelismus zwischen diesen und den Oxydationssteigerungen bestand. Während diese mit Nachlassen der Überernährung wieder absanken, blieb der N-Gehalt des Körpers der gleiche oder stieg noch weiter an. Auch sonst spricht fast alles gegen diese Deutung (Auseinandersetzung bei GRAFE u. GRAHAM). Entscheidend aber ist wohl die Tatsache, daß eine progressive Steigerung der Verbrennungen auch bei reiner Kohlenhydratüberernährung und abnehmendem Eiweißbestande des Körpers eintritt (GRAFE). Sie beträgt beim Schwein maximal +60%, beim Hunde +33%, beim Menschen weniger (+4%). Doch konnten hier diese Versuche nur wenige Tage durchgeführt werden.

Wenn im Prinzip auch zweifellos eine Art Luxuskonsumption vorliegt, so war es vielleicht nicht ganz zweckmäßig diesen Ausdruck wegen seiner historischen Belastung zu wählen. Ich weiß aber keinen besseren.

Natürlich konnte man auch von einer erweiterten sekundär spezifisch dynamischen Wirkung im Sinne RUBNERS sprechen, doch ist dies etwas anderes, da nicht die N-Potentationen das Entscheidende sind.

Die Hauptsache ist aber nicht der Ausdruck, der historisch etwas belastet ist, sondern die Tatsache einer Anpassung des normalen Organismus an starke Überernährung durch gewaltige Steigerungen der Verbrennungen. Wahrscheinlich kommt dieser Effekt dadurch zustande, daß ehe die Oxydationssteigerungen des einen Tages völlig abgeklungen sind, sich die Oxydationskurve der erneuten Überernährung superponiert. Am deutlichsten zeigen das Hunder wie vor allem HELMREICH gezeigt hat, der auch erhebliche Steigerungen des Grundumsatzes fand. Tauben und Kaninchen zeigen nach BONNET TSCHANY HALL TSCHRI diese Reaktion anscheinend nicht.

Es ist verständlich, daß unsere revolutionär wirkenden Befunde die völlig den Anschauungen der klassischen Stoffphysiologie widersprachen, verschiedentlich auf Widerspruch stießen, zumal damals die Anpassung des Organismus an Unterernährung noch sehr umstritten war.

Die Einwände von LAUTER LUSK BENEDICT DU BOIS u. a. bezogen sich nicht auf die erhobenen Befunde, sondern auf ihre Deutung bzw. z.T. auf die Anlage der Versuche und ihre Berechnungsart. Vor allem wurde bemangelt, daß als Basis der Hunger mit seinen Minimalwerten genommen wurde. Das gilt aber nur für einen Teil der Versuche.

Diese Versuchsanlage war aber notwendig, da sonst eine Überernährung so großen Ausmaßes für längere Zeit gar nicht durchführbar war. Aber selbst wenn man von gewöhnlichen Normalwerten ausging, war das Ergebnis im Prinzip das

gleiche in einzelnen Fällen waren nur die quantitativen Ausschläge etwas niedriger anzusetzen gewesen. Niemals sind diese mühsamen Versuche in W. von irgend einer Seite wiederholt worden. Man begnügte sich damit festzustellen, daß in manchen Fällen in denen eine Luxuskonsumption zu erwarten war, so LAUTER [Kritik seiner Stellungnahme bei GRAFF (Z)] eine solche nicht nachzuweisen war — eine Tatsache, die nicht überrascht, denn es ist von uns niemals behauptet worden, daß es sich um ein allgemeines kultiges Organisationsprinzip handelt, das keine Ausnahmen zuläßt. Letzteres gilt sogar weder für den Hunger noch die Unterernährung.

BENEDICT u. Mitarb. meinten, daß die sekundäre Nahrungswirkung nichts weiter als eine zeitlich verzögerte in die Erscheinung tretende primäre spezifisch dynamische Nahrungswirkung sei. Diese Deutung ist im Hinblick auf die RUBNERschen Arbeiten sicher unzutreffend. Wenn man die Resultate überhaupt als eine einfache spezifisch dynamische betrachtet, so kann es sich höchstens um eine sekundäre, aber niemals um eine primäre handeln.

LUCKE übt in seiner letzten Darstellung keine Kritik mehr, während DU BOIS in der letzten Auflage seines Buches „Die anziehende Theorie“ von der Luxuskonsumption noch nicht für allgemein bewiesen hält, aber zugibt, daß die Ergebnisse bei Kindern und Pektoralen dafür sprechen.

GOLICK sowie WILKINSON u. NEWBURN bestätigen die bekannte Erfahrung, daß es magerere Menschen gibt, die trotz starker Überernährung nicht dick werden konnten, aber keine Steigerung des Grundumsatzes nachweisen. Allerdings war in ihren Versuchen die Überernährung, weder besonders hochgradig noch lang dauernd. Sie lehnten daher die Luxuskonsumptionstheorie ab.

Im Gegensatz dazu fanden POY u. KEYS [zit. bei RYLANDSON u. GASTEAU (Z) S. 53] bei stark unterernährten Menschen nach Auffütterung mit gewaltigen Nahrungsmengen eine sehr starke Erhöhung des vorher erniedrigten Grundumsatzes weit über die Norm hinaus und bestätigten damit unsere Versuche. Diese Steigerung betrachten sie allerdings nicht als Luxuskonsumption, sondern halten sie für eine sekundäre spezifisch dynamische Wirkung der großen aufgenommenen Eiweißmengen im Sinne RUBNER.

Die Gründe, warum ich dieser Deutung nicht zustimmen kann, wurden schon oben auseinandergesetzt.

Es wird wohl noch zahlreicher neuer Versuche bedürfen, um die erstaunliche Tatsache einer fehlenden Gewichtszunahme bei gewissen konstitutionell mageren Menschen und Tieren trotz starker Überernährung wirklich befriedigend zu klären.

Als ich auf Veranlassung von BOTAZZI, dem Vorsitzenden auf dem Convegno di Volta der Reale Accademia d'Italia 1937 mit dem Thema „Über den gegenwärtigen Stand der Erkenntnis über die Ernährung“, ein Referat über Unter- und Überernährung vor den 17 besten Kennern dieses Gebietes aus der ganzen Welt hielt, wurde von keiner Seite in der Diskussion die Theorie der Luxuskonsumption angegriffen, obwohl ich ausdrücklich um Kritik bat. Auch mein Lehrer RUBNER hat mir schließlich in zahlreichen Unterhaltungen zugestimmt, so daß ich den Eindruck habe, daß die anfängliche Skepsis in Physiologenkreisen weitgehend verschwunden ist, zumal führende Physiologen wie DURO BIEDL, KETNER, ASCHER u. a. schon vorher meiner Auffassung sich angeschlossen hatten. Bei den Klinikern sind die Meinungen anscheinend noch geteilt. Die meisten wie C. VON NOORDEN, KREIL u. BROMANN, THANNHAUSER u. a. haben zugestimmt, manche wie FELLINGNER (Z) und GLATZEL (Z) in ihren neuesten Darstellungen begnügen sich mit Befürworten, ohne selbst Stellung zu nehmen. Ablehnend verhielt sich damals in Deutschland nur LAUTER (unter F. MÜLLER).

Auch in der *Padiatrie* spielt die *Luxuskonsumption* eine große Rolle besonders beim Atrophiker z T sogar beim Brustkind, wenn die Oxydationssteigerungen z T auch mit anderen Namen belegt wurden (*Lit* vor allem bei *HYLMREICH* unter *PIRQUET*) Eine starke Steigerung des Basalstoffwechsels bei überernährten Kindern fanden auch *JOHNSON* u *MARONEY* hielten sie aber für eine sekundäre spezifisch dynamische Eiweißwirkung

Die nächste Frage betrifft die *Bedingungen* unter denen die *Luxuskonsumption* zustandekommt *GRAFE* u *ECKSTEIN* haben sie zu beantworten versucht Es zeigte sich daß doppelseitige *Orariotomie* das Zustandekommen der *Luxuskonsumption* nicht verhinderte wohl aber etwas abschwachte Es kam aber bei dem oben beschriebenen Hunde nach diesem Eingriff zum ersten Male zu einem Gewichtsanstiege von maximal 2 kg Wurde außerdem noch die Schilddrüse entfernt, so sanken die Nuchternwerte sehr rasch um 20% ab und die gleich starke Überernährung fuhrte im Gegensatz zu früher nur zu einer mäßigen Steigerung der Verbrennungen bei gleichzeitig ansteigendem Körpergewichte

Es kann daher wohl keinem Zweifel unterliegen daß die *Luxuskonsumption* maßgebend von der Schilddrüse beeinflusst wird Leider sind meines Wissens bisher analoge Versuche bei hypophysekтомierten Tieren nicht angestellt doch möchte ich annehmen daß auch diese Inkretdrüse für die besprochenen Vorgänge eine sehr wesentliche Rolle spielt

Schließlich entsteht noch die Frage ob und gegebenenfalls in welchem Umfang auch bei Fettsüchtigen eine *Luxuskonsumption* vorkommt Leider können wir sie nicht beantworten da kein gewissenhafter Arzt sich dazu entschließt lediglich aus wissenschaftlichen Gründen bei seinen Fettsüchtigen Kranken langere Mastkuren vorzunehmen

Trotzdem ist es sehr unwahrscheinlich daß die Fettsüchtigen über dieses wichtige Regulativ in ähnlichem Maße verfügen wie Gesunde Vermutlich ist sie bei den einzelnen Kranken in sehr verschiedenem Grade vorhanden Daß sie ganz fehlt dürfte wohl nur eine Ausnahme sein

Über den *Mechanismus* dieses Steuerungsvorganges im einzelnen sind wir nur unvollkommen unterrichtet Gesichert sind Ausgangspunkt und Erfolgsorgane dazwischen steht der zentralnervöse wahrscheinlich wenigstens zum Teil über die Inkretdrüsen besonders über den Hypophysenvorderlappen sich auswirkende Mechanismus im Zwischenhirn dessen Leistungsfähigkeit zum Teil auch erblich bedingt ist

Im Anfang steht die Konzentrationssteigerung der Nährstoffe im Blute und es erhebt sich die Frage ob sie allein schon nach Art einer Kurzschlußregulation wie *GRAFE* und *MEYTHALER* sie für den Kohlenhydratstoffwechsel hinsichtlich der Steuerung der Insulinproduktion durch die Höhe des Blutzuckers nachweisen ausreicht um die Steigerung der Oxydationen in Leber und sonstigen Körpergeweben vor allem auch in der Muskulatur hervorzurufen

Laßt sich eine spezifisch dynamische Wirkung auch am isolierten Organe und an Gewebsschnitten nachweisen? In ersterer Richtung hat die *OBERDISSE* an meinen früheren Klinik durch sehr elegante Durchstromungsversuche hinsichtlich einzelner Aminosäuren und entsprechender Ketosäuren nachgewiesen Allerdings handelte es sich bei diesen Versuchen die den Mechanismus der spezifisch dynamischen Eiweißwirkung aufklären sollten zum Teil um unphysiologisch hohe Dosen wie sie normalerweise im Blute nicht vorkommen Eine *Luxuskonsumption* der Zelle laßt sich schon wegen der begrenzten Versuchsdauer auf diesem Wege kaum nachweisen

Das gleiche gilt vielleicht in noch höherem Grade für die Gewebsschnittmethode Mein früherer Mitarbeiter *FEINWERT* konnte mit dieser den Nachweis einer spezifisch dynamischen Wirkung verschiedener Aminosäuren durchführen aber

auch hier handelte es sich zum Teil um unphysiologische Verhältnisse. Benutzt wurde PHODESsche Lösung als Suspensionsmedium. Es wäre interessant, die gleichen Versuche mit Hunger- und Mastserum durchzuführen.

Vorläufig muß daher die Frage, ob auch die roberte Zelle zur Luxuskonsumption befähigt ist, offen bleiben. Mit der Möglichkeit einer solchen Kurzschlußreaktion muß aber nach wie vor gerechnet werden.

Die feinere Einstellung wird aber wie auch beim Kohlenhydratstoffwechsel hinsichtlich der jeweils notwendigen Insulinbildung wahrscheinlich vom Zwischenhirn aus reguliert werden, und zwar auch hier ausgelöst von der Konzentration der Nährstoffe im Blute und angepaßt dem Bedarfe des Organismus. Ob dabei die Impulse den Geweben direkt auf Nervenbahnen zufließen oder indirekt durch Mobilisierung von Inkreten auf dem Blutwege, das muß solange eine offene Frage bleiben, bis es gelingt, feine Konzentrationsänderungen der Inkrete im Blute festzustellen. Vorläufig ist das beim Thyroxin und vielleicht beim Insulin (BORSTTIN u. Mitarb.) möglich. Die Frage wurde also hien, ob eine starke Überernährung zu einer vermehrten Thyroxinabgabe der Schilddrüse im Blute führt.

Weiter fragt sich, ob es beim Gesunden noch andere Regulationsgibt, um das Körpergewicht und den Fettbestand mit kleinen Schwankungen konstant zu erhalten und ihn vor Fettsucht zu bewahren? Man muß noch an die Muskeltätigkeit denken. *Post coenam stabis aut millo paucum incubas* lautet schon eine alte Vorschrift. Sie besagt, daß der Mensch nach der Nahrungsaufnahme sich weiter hinlegen noch körperlich stärker arbeiten soll. Die Neigung zum Erstarren ist groß, denn reichliches Essen macht müde, damit prechend dem Abzug des Blutes zu den Verdauungsorganen das Gehirn wahrscheinlich weniger durchblutet wird, und wer es sich leisten kann, sucht je älter desto mehr die Horizontale auf.

Bei mageren Vieles (ra und vor allem nachgewiesenen Luxuskonsumenten kann man immer die Beobachtung machen, daß bei ihnen die Neigung zum Ausruhen nach Tische geringer ist als bei anderen Menschen. Ihre Bewegungen sind rascher und lebhafter, sie sind körperlich tätiger und ermüden weniger rasch als die meisten anderen Menschen. Es dürfte wohl keinem Zweifel unterliegen, daß auch instinktiv die Muskelstätigkeit in den Mechanismus der Konstanzregulation mit einbezogen ist. Wie groß dieser Faktor allerdings ist, läßt sich wie stets bei ihm nicht bestimmen. Daß ihm aber eine ausschlaggebende Bedeutung zukommt, wie es so bequem und einfach wäre anzunehmen, davon kann meines Erachtens keine Rede sein. Dagegen spricht schon die Tatsache, daß die Luxuskonsumption auch da nachgewiesen werden kann, wo vollkommene oder weitgehende Muskelruhe herrscht.

Schließlich bleibt noch die Frage zu erörtern, warum der Gesunde über die genannten 3 Regulationsarten verfügt und warum sie ganz oder zum Teil beim Fettsüchtigen nicht funktionieren.

Dafür gibt es vorläufig, so viel ich sehe, nur die eine Antwort. Der Gesunde ist in dieser Richtung normal veranlagt, der Fettsüchtige aber hat hier einen meist erbten Defekt. Konstitution und Vererbung können wir aber in ihrer Genese nicht weiter analysieren. Kommen wir in der Stoffwechselforschung an diesen Punkt, so geht es nicht weiter. Wir stehen vor dem Ignoramus, wahrscheinlich sogar soweit wir vorausblicken können, vor einem Ignorabimus. Das ist immer wieder das Unbefriedigende an dieser vorläufig auf diesem Gebiete beim Menschen ganz vorwiegend statistisch arbeitenden Disziplin.

#### 4) Intermediärstoffwechsel und Pathophysiologie des Fettgewebes

Ist nun mit der Feststellung des Versagens der normalen Regulationsmechanismen das Rätsel der Fettsucht gelöst? Für die exogenen und einen Teil der endogenen Formen ist das vielleicht der Fall.



Für die besonders schweren und hochgradigen Fälle vorwiegend endogener Natur mit Gewichten weit über 100 kg drängt sich immer wieder der Gedanke auf, ob hier im Fettgewebe selbst nicht so starke Anomalien vorliegen, daß die zentrale Regulation sie weder beseitigen noch überkompensieren kann.

Schon BOUCHARD (Z) (1882) führte die konstitutionelle Fettsucht auf eine sekundäre Reaktionsweise des Protoplasmas zurück. Er sprach von einem Palen-tissement de la nutrition. Daß das im allgemeinen nicht zutrifft, wurde schon in den ersten Abschnitten dieses Kapitels gezeigt, aber es konnte für das Fettgewebe zutreffen. G. VON BERGMANN (Z) entwickelte dann 1910 seine Theorie von der *lipomatösen Tendenz* des Fettsüchtigen.

Diese Hypothese, die der Autor durchaus nicht für alle Fälle gelten läßt, verlegt die Genese der Adipositas ganz in die Peripherie, in das Fettgewebe, in Analogie zum Lipom, in dem eine lokale Fettwucherung ja zweifellos vorliegt. Für G. VON BERGMANN ist die Fettsucht eine Art allgemeiner Lipomatose. Die Fettzellen sollen nach ihm eine abnorme Avidität besitzen für alles, was sie als Fett speichern können, für das Fett der Nahrung, aber auch für die Kohlenhydrate und die Ketosäuren der Aminosäuren, aus denen sie Fett bilden, auch auf Kosten des übrigen Organismus.

In ähnlichen Gedankengängen bewegen sich die Lipophilie von J. BAUER und die Anschauungen von H. GÜNTHER, P. E. RICHTER, HETENYI u. a.

Abgelehnt ist soviel ich sehe die lipomatöse Tendenz-Theorie nur von LAUTER und NEWBURGH (Z) und zwar von LAUTER unter dem Hinweis darauf, daß auf dieser Basis zwar vermehrte Fettanhäufungen zustandekommen könnten, niemals aber Gewichtszunahmen, da die Energieproduktion bei weitgehendem Ausfälle der Fette dann durch vermehrte Kohlenhydrat- und Eiweißverbrennung gedeckt werden mußte, wofür aber nichts spricht. Im Gegenteil: der Eiweißstoffwechsel des Fettsüchtigen liegt, wie später noch zu zeigen ist, auf einem erheblich tieferen Niveau als in der Norm. Ähnlich sind die Erwägungen von NEWBURGH (Z) für den Fettsüchtigen ein reines Bilanzproblem. Um die Annahme einer Überernährung ist also keinesfalls herumzukommen. Besteht die Theorie der lipomatösen Tendenz zu Recht, so muß der Nachweis erbracht werden, daß der adipöse Organismus entweder leichter Fett ansetzt bzw. bildet als der normale oder schwerer Fett zersetzt oder daß beides miteinander sich kombiniert. Klärung kann hier nur durch Untersuchungen des intermediären Stoffwechsels gebracht werden.

Die erste Frage betrifft den Nachweis einer gesteigerten Fettbildung, sei es aus den im Blute zufließenden Nahrungsfetten oder aus Kohlenhydraten und Eiweiß.

Einblick in den intermediären Stoffwechsel erhält man durch das Studium des Blutfettes nüchtern und nach Fettzufuhr und das Verhalten der Blutketonkörper. Da deren Höhe nicht nur vom Abbau der Fettkörper, sondern auch vom Kohlenhydrathaushalt abhängt, wird zweckmäßig gleichzeitig der Blutzucker kontrolliert.

Der Erste, der dieses außerordentlich schwierige und umstrittene Gebiet betrat, war anscheinend WALDVOGEL (1906). Er fand bei subcutaner Injektion von 5 g Oxybuttersäure bei Fettsüchtigen eine verlangsamte Acetonausscheidung.

Die Hypothesen von VON BERGMANN (Z) und J. BAUER gaben dann der Erforschung des intermediären Fettstoffwechsels einen neuen Impuls. Inzwischen war die Methodik der Blutfett- und Blutketonkörperbestimmung in guten Mikromethoden genügend genau ausgearbeitet, um sie für die hier vorliegenden Fragen verwenden zu können, und so entstand Ende der 20iger und vor allem in den 30iger Jahren ein großes Schrifttum mit Dutzenden von Arbeiten (Lit. und eigene Untersuchungen bei CRASSOUSIS, ferner bei GLATZEL (Z)).

Überblickt man diese zahlreichen vergleichenden Untersuchungen bei Gesunden und Adipösen, so ist man erstaunt über die Fülle der Widersprüche, sowohl in den

Befunden wie in ihren Deutungen auf der ganzen Linie sogar in den Arbeiten der gleichen Klinik (z. B. KUGELMANN u. BREYANO an der v. BERGMANNschen Klinik) und es ist außerordentlich schwer die Spreu vom Weizen zu trennen. Zum Teil haben die Differenzen methodische Gründe, zum großen Teil liegen auch bei einzelnen Versuchspersonen vor allem den Fettsüchtigen verschiedene Verhaltensweisen zugrunde. Letzteres ist wahrscheinlich dadurch bedingt, daß es sich wie überall im Stoffwechsel auch auf diesem Gebiete nicht um ein statisches sondern um ein dynamisches Gleichgewicht handelt, das beim Fett üchtigen viel leicht besonders labil ist.

Schon normalerweise ist die Affinität des Fettgewebes für Fett und Fettbildner außerordentlich groß. So konnte STEFFENS u. Mitarb. zeigen, daß schon bei einer eben ausreichenden kohlenhydratkost der markierte kohlenstoff nur zu 3% sich im Glykogen, aber zu 30% im Fett wiederfindet, der Rest war oxydiert. Erst recht ist das natürlich bei Fettkost der Fall.

Sieht man die früheren Arbeiten im einzelnen durch, so besteht weitgehend Übereinstimmung darin, daß der Blutfettgehalt der Adiposen im nüchternen Zustande höher liegt als bei Normalen, aber die Angaben im einzelnen differieren sehr. Während mein Mitarbeiter CRASSOUSIS Erhöhungen um + 0,20 mg % gegenüber dem Normalwert von 0,39 mg % fand, gehen die Zahlen von 1,041 LEVY bis 0,02 mg % hinauf. Andere Untersucher fanden wohl aus methodischen Gründen zum Teil sogar erniedrigte Werte.

Maßgebend für die Höhe des Blutfettes sind Mobilisierung des Fettes aus den Depots (Fettwanderung), Nahrungszufuhr und Eliminierung des Nahrungsfettes aus dem Blute in die Leber, wo es abgebaut wird. Gerade im Hinblick auf die genannten neueren amerikanischen Arbeiten dürfte die Blutfetterhöhung beim nüchternen Fettsüchtigen wohl in erster Linie auf Fettmobilisation und Puckwanderung zur Leber bedingt sein.

Bei Fettbelastung wird von den meisten Autoren (HETLYYI, BEZNAK, LEPPIN, PAAK, SCHMIDT, CRASSOUSIS [lat. bei CRASSOUSIS u. GLATZEL (/)]) ein geringerer Anstieg, manchmal auch ein Fehlen oder sogar ein Absinken der Werte gegenüber der Norm bei Adiposen gefunden. Der Höhepunkt der Reaktion ist meist nach 3—4 Std. erreicht. I. FITEZ AGALETZKAJA fanden sogar eine über die Norm verlangerte hypolipämische Phase. POXY LEVY glauben, daß der Verlauf der Blutfettkurven nach Fettbelastung charakteristisch für gewisse Fettsüchttypen sei. Aber auch hier gibt es Outsider. So fanden NISSE u. KUGELMANN Hyperlipämien gegenüber der Norm. Diese abweichenden Resultate sind schwer verständlich und kaum durch Besonderheiten ihrer Versuchspersonen bedingt. Die Hyperlipämie des Gesunden läßt sich nach I. AAB durch Lipotrim unterdrücken, der weit geringere Anstieg bei Fettsüchtigen aber nicht.

Für die geringere oder fehlende Reaktion bei den Kranken gibt es wohl nur die eine Erklärung, daß entweder bei ihnen die Fettdepots leichter Fett speichern als die Gesunden, oder daß der Puckstrom zur Leber gegenüber der Norm gedrosselt ist. Aus später noch zu erwähnenden Gründen scheint das Letztere der Fall zu sein.

Gute Indikatoren für die Intensität der Fettverbrennung sind Ketonämie und P. Q. Beide sind aber nicht ganz zuverlässig, weil sie nicht nur von der Fettverbrennung, sondern auch vom Glykogenvorrat des Körpers abhängen. Verminderte Fettverbrennung mußte sich nach Fettbelastung beim Adiposen bei gleichem Glykogenbestand in einer gegenüber der Norm erniedrigten Kurve der Ketonämie äußern. KUGELMANN, BORRERO, KLEFFY, SHEPHERD, MACKAY, SNAPPER, VAN CREVELD und I. FITEZ AGALETZKAJA (lat. bei CRASSOUSIS u. GLATZEL (/)) fanden im Gegenteil erhöhte Werte. Auch die Hungerketonurie soll zum Teil je nach der

Fettsuchtform besonders stark ausfallen. Daraus mußte man schließen, daß der Fettleibige unter den gleichen Umständen mehr Fett verbrannt als der G. sunde.

Aber auch hier stehen diesen Resultaten andere entgegengesetzte gegenüber. So nimmt BREYER zum Teil wegen der bei Fettleibigen leichter und rascher auf tretenden Kretinurie eine verminderte Fettmobilisierung und einen erschwerten Fettabbau an. In den Öl bzw. Majonasebelastungsversuchen von LÄTZER, NEFF, SCHWABER, LEUMER sowie von GRASSOUSIS an meiner früheren Klinik waren dagegen keine sicheren Unterschiede gegenüber der Norm festzustellen. Pespurationsversuche bei starker Fettbelastung sind nur spärlich vorhanden. STROUSE u. Mitarb. fanden höhere P.Q. als in der Norm und fuhren sie auf vermehrte Anlagerung von Fett zurück. HANDBORN u. Mitarb. prüften vor allem vergleichend die Fettbildung aus Kohlenhydraten in ihren großangelegten Pespurationsuntersuchungen nach vorheriger kohlenhydratreicher Nahrung. Dabei sahen sie bei Fettsüchtigen niedrigeren Werte als bei Normalen, vor allem auch im Nuchturnzustand (0.814 gegenüber 0.864). Sie fanden sogar einen gewissen Parallelismus zwischen Niedrigkeit des R.Q. und Hochgradigkeit der Fettsucht. Ähnlich waren die Resultate von MASO. Auch BOWEN, GRIFFITH u. SLA fanden bei ihren Fettsüchtigen Nuchturnquotienten von 0.767 gegenüber 0.820 in der Norm nach Fettbelastung waren die Werte in beiden Gruppen 0.80.

Im Gegensatz dazu hatten STROUSE u. Mitarb. bei starker Kohlenhydrat- und Fettzufuhr sehr hohe respiratorische Quotienten gefunden, woraus sie auf vermehrte Fettablagerung und Fettbildung schlossen. Es ist unmöglich, so widersprechende Ergebnisse aus denen merkwürdigerweise zum Teil die gleichen Schlüßfolgerungen gezogen wurden, auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen. Insbesondere ist es mir unverständlich, wie aus gegenüber der Norm erniedrigten P.Q. eine vermehrte Fettbildung aus Kohlenhydraten, die sich doch in sehr hohen Werten zu erkennen gibt, abgeleitet werden kann, es sei denn, man nimmte eine enorm starke Glykogenbildung aus Fett an, wofür aber bisher keinerlei Beweis vorliegt. Immerhin finden sich in der Literatur vereinzelt abnorm tiefe K.Q. bei Fettsüchtigen. So fanden LYON, DUNLOP und STEWART in 50 ihrer Versuche bei kohlenhydratarmer Unterernährung ihrer Adiposen Werte bis 0.078. In den Untersuchungen von FORBECK u. LEEGARD bei Entfettungskuren von 15 Kranken gingen die Zahlen zeitweise auf 0.650 herab. Du Bois (Z.) hat Recht, wenn er gegenüber solchen Zahlen schreibt: *It is difficult to account for these if the old LANTZ and SCHUMMERTZ table is correct.* Der Verdacht unzureichender Methodik ist wie in allen derartigen Fällen sehr nahelegend. Sicher ist, daß Adiposo oft sehr niedrige P.Q. Werte aufweisen, was auch CLANS (Z.) in seiner Darstellung betont. Der Fettsüchtige hat in keiner Weise ein vermindertes Fettverbrennungsvermögen.

Bei allen Untersuchungen über den intermediären Fettstoffwechsel muß auch der Kohlenhydratumsatz berücksichtigt werden. Wir wissen, daß Fettsucht und Diabetes Schwesterkrankheiten sind und sich oft miteinander kombinieren. So fand HIRSCH (Z.) bei fast 50% seiner jugendlichen bei 15% seiner erwachsenen Adiposen Diabetes. C. von NOORDLY (Z.) sprach sogar von einer diabetogenen Fettsucht. Mir sind zahlreiche Adipose bekannt, die sobald ein gewisses Körpergewicht überschritten wird, Hyperglykämie bekommen und Zucker ausscheiden. Es wird auf diese Beziehungen noch beim Diabetes später einzugehen sein.

Zahlreiche Untersuchungen über den Blutzucker mit und ohne Belastungen sind bei Fettsüchtigen angestellt. Auch hier verblüfft wieder die Gegensatzlichkeit der Befunde. Während die meisten Autoren wie COLDBLACK, SMITH, HILL, ALLISON, HOROLL, HUBBARD, BECK, STOCKER, MADLEY, OGILVIE und LEITERS AGALETZKAJA (Lit. bei GLATZEL) eine verringerte Kk. Toleranz fanden, folgern andere wie HAUSLEITER, ASCHNER und STROUSE WANG aus ihren Untersuchungen das Gegen-

teil Eins 3 (ruppe wie TYNE WOHYFR ENBLETON und zum Teil auch DEFISCH HASENOHRL (Lat bei FELLINGER (7)) beobachteten bei Fettsüchtigen keine Abweichungen von der Norm. Da kein Grund vorhanden ist die widersprechenden Resultate auf methodische Fehler zurückzuführen, so muß man wohl annehmen, daß die verschiedenen Kranken sich verschieden verhalten, wahrscheinlich je nach der Leistungsfähigkeit ihres Pankreas und ihrer Leber.

CRASSOWSKI hat angesichts der Sachlage auf meine Veranlassung bei seinen Untersuchungen über den intermediären Fettstoffwechsel auch den Blutzucker miteinbezogen. Während in seinen Versuchen bei Normalen der Blutzucker praktisch konstant blieb, kam es bei Fettsüchtigen auf der Höhe der Ketonämie nach Fettbelastung in der Regel, wenn auch nicht immer zu einem Blutzuckeranstieg, der meist 1—2 Std andauerte. Ähnliches beobachteten auch KRAVICK u. MULLER in ihren Selbstversuchen und führten es auf eine rhythmisch verlaufende Ketolyse zurück. Während ein Teil der Ketonkörper durch Harn und Lungen den Körper verläßt, wird ein anderer Teil durch Glykogenmobilisierung abgebaut. Wird durch Adrenalininjektion eine Hyperglykämie d. h. eine Mobilisation von Zucker in der Leber hervorgerufen, so wird die Ketonämie unterdrückt oder fällt schwächer aus, wahrscheinlich infolge sekundärer Insulinmobilisation.

Fettbilin sind auch die Eiweißkörper. Bestehen hier Unterschiede zwischen Fettsüchtigen und Normalen? Merkwürdigerweise ist der *Fettsäurestoffwechsel* bei der Fettsucht abgesehen von spezifisch-dynamischen Wirkungen und bei der Entfettung noch relativ wenig untersucht.

Nach eigenen Beobachtungen habe ich den Eindruck, daß der Fettsüchtige bei Überernährung mehr zu N-Anreiz neigt als der Gesunde. Entcheidende vergleichende Mastversuche liegen aber nicht vor und sind auch aus ärztlichen Gründen schwer durchführbar. Die Beobachtung von LABBE BOULIN, daß im Gesamteiweiß des Blutes Fettsüchtiger ähnlich wie beim Diabetiker das Albumin erhöht ist, führt hier nicht weiter. Die vorliegende Frage läßt sich wohl nur mit der Isotopenmethode entscheiden, indem vergleichend untersucht wird, ob und in welchem Umfang sich zugeführtes Eiweiß oder einzelne Aminosäuren mit markiertem C im Fettgewebe anreichern und ob hier Unterschiede zwischen Menschen und Ferkeln bestehen. Es ist mir nicht bekannt, ob solche Versuche in Amerika schon vorliegen.

Studiert ist der Eiweißumsatz fast nur bei der Entfettung. Schon 1894 fanden C. v. NOORDEN und v. DARFFER, daß selbst bei starker Unterernährung von fast 50% des Bedarfs der Eiweißbestand trotz Gewichtsabnahme bestehen bleibt. Diese Untersuchungen sind bis in die letzte Zeit immer wieder bestätigt (Literatur bis 1910 bei v. NOORDEN (2)). später Bestatigungen durch FOLLY u. DENIS DEUEL u. GOLICK STRANG, McCLUGGAGE EVANS u. a.). Allerdings gilt das nicht für alle Fettsüchtigen, aber anscheinend für die Mehrzahl. Voraussetzung scheint zu sein, daß die Unterernährung nicht zu brutal einsetzt und die gekürzte Nahrung reichlich Eiweiß enthält. KRETOW DICKENS vermochten sogar bei Fettsüchtigen mit einer Kost, die calonisch 40—50% unter den Grundumsatzwerten lag und nur 40—50 g Eiweiß enthielt, positive N-Bilanzen zu erzielen.

STRANG, McCLUGGAGE und EVANS sahen ein N-Gleichgewicht bei einer täglichen Calorienzufuhr von 360 Calorien und von 1 g Eiweiß pro Kilogramm bei einer Körpergewichtsabnahme von durchschnittlich 116 Pfund täglich. Für ist das wohl so zu deuten, daß der Fettreichtum des Körpers und die hier liegenden Calorienquellen den Eiweißbestand vor stärkerer F-Einschmelzung bewahren.

Zieht man das Fazit aus den zahlreichen bisher vorliegenden widersprechenden Untersuchungen über den intermediären Stoffwechsel bei der Fettsucht, so steht wohl fest, daß der *Adipose Fett* im Ganzen ebenso gut u. oxydieren vermag wie der

Fettsuchtform besonders stark ausfallen. Daraus mußte man schließen, daß der Fettleibige unter den gleichen Umständen mehr Fett verbrennt als der Gesunde.

Aber auch hier stehen diesen Resultaten andere entgegengesetzte gegenüber. So nimmt BPENTANO zum Teil wegen der bei Fettleibigen leichter und rascher auftretenden Kristurie eine verminderte Fettmobilisierung und einen erschweren Fettabbau an. In den Öl bzw. Majonasebelastungsversuchen von LAUTER NEUF SCHWANDER LEMMER sowie von CRASSOUSIS an meiner früheren Klinik waren dagegen keine sicheren Unterschiede gegenüber der Norm festzustellen. Pspira-tionsversuche bei starker Fettbelastung sind nur spärlich vorhanden. STROUSE u. Mitarb. fanden höhere RQ als in der Norm und führen sie auf vermehrte Anla-erung von Fett zurück. HAGEDORN u. Mitarb. prüften vor allem vergleichend die Fettbildung aus Kohlenhydraten in ihren großangelegten Pspira-tionsunter-suchungen nach vorheriger kohlenhydratreicher Nahrung. Dabei sahen sie bei Fettsüchtigen niedrigere Werte als bei Normalen, vor allem auch im Nuchtern-zustand (0 614 gegenüber 0 864). Sie finden sogar einen gewissen Parallelismus zwischen Niedrigkeit des RQ und Hochgradigkeit der Fettsucht. Ähnlich waren die Resultate von MASON. Auch BOWEN, GRIFFITH u. SLY fanden bei ihren Fett-süchtigen Nuchternquotienten von 0 767 gegenüber 0 820 in der Norm, nach Fett-belastung waren die Werte in beiden Gruppen 0 80.

Im Gegensatz dazu hatten STROUSE u. Mitarb. bei starker Kohlenhydrat- und Fettzufuhr sehr hohe respiratorische Quotienten gefunden, woraus sie auf ver-mehrte Fettablagerung und Fettbildung schlossen. Es ist unmöglich, so wider-sprechende Ergebnisse aus denen merkwürdigerweise zum Teil die gleichen Schluß-folgerungen gezogen wurden, auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen. Ins-besondere ist es mir unverständlich, wie aus gegenüber der Norm erniedrigten RQ eine vermehrte Fettbildung aus Kohlenhydraten, die sich doch in sehr hohen Wer-ten zu erlangen gibt, abgeleitet werden kann, es sei denn, man nehme eine enorm starke Glykogenbildung aus Fett an, wofür aber bisher keinerlei Beweis vorliegt. Immerhin finden sich in der Literatur vereinzelt abnorm tiefe P Q bei Fettsüchti-gen. So fanden LLOYD, DUNLOP und STEWART in 50 ihrer Versuche bei kohlen-hydratarmer Unterernährung ihrer Adiposen Werte bis 0 678. In den Unter-suchungen von FORBECK u. LILJGARD bei Entfettungskuren von 15 Kranken-gingen die Zahlen zeitweise auf 0 655 herab. Du Bois (Z) hat Recht, wenn er gegen-über solchen Zahlen schreibt: *It is difficult to account for these if the old FULTZ and SCHUMBURG table is correct.* Der Verdacht unzureichender Methodik ist wie in allen derartigen Fällen sehr nahelegend. Sicher ist, daß Adipose oft sehr nied-rige RQ Werte aufweisen, was auch EVANS (Z) in seiner Darstellung betont. Der Fettsüchtige hat in jeder Weise ein vermindertes Fettverbrennungsvermögen.

Bei allen Untersuchungen über den intermediären Fettstoffwechsel muß auch der Kohlenhydratumsatz berücksichtigt werden. Wir wissen, daß Fettsucht und Diabetes Schwesterkrankheiten sind und sich oft miteinander kombinieren. So fand HIRSCH (Z) bei fast 50% seiner jugendlichen, bei 15% seiner erwachsenen Adiposen Diabetes. C. von NOORDEN (Z) sprach sogar von einer diabetogenen Fettsucht. Mir sind zahlreiche Adipose bekannt, die sobald ein gewisses Körper-gewicht überschritten wird Hyperglykämie bekommen und Zucker ausscheiden. Es wird auf diese Beziehungen noch beim Diabetes später einzugehen sein.

Zahlreiche Untersuchungen über den Blutzucker mit und ohne Belastungen sind bei Fettsüchtigen angestellt. Auch hier verblüfft wieder die Gegensätzlichkeit der Befunde. Während die meisten Autoren wie GOLDBLAK, SMITH, HILL, ALLISON, HOBOLL, HUBBARD, BECK, STOCKER, MADVEI, OGILVIE und LETTERS, AGALETZ, KAJA (Lit. bei GLATZEL) eine verringerte Kohlenhydrat-Toleranz fanden, folgern andere wie HAUSLEITER, ASCINER und STROUSE, WANG aus ihren Untersuchungen das Gegen-

teil Eine 3. Gruppe wie TYNE WOLFE EMBLETON und zum Teil auch DFRSCH HASTORREL (Lat. bei FELLNER (7)) beobachteten bei Fettsüchtigen keine Abweichungen von der Norm. Da kein Grund vorhanden ist, die widersprechenden Resultate auf methodische Fehler zurückzuführen, so muß man wohl annehmen, daß die verschiedenen Kranken sich verschieden verhalten, wahrscheinlich je nach der Leistungsfähigkeit ihres Pankreas und ihrer Leber.

CRASOUS hat angesichts dieser Sachlage auf meine Veranlassung bei seinen Untersuchungen über den intermediären Fettstoffwechsel auch den Blutzucker mitberücksichtigt. Während in seinen Versuchen bei Normalen der Blutzucker praktisch konstant blieb, kam es bei Fettsüchtigen auf der Höhe der Ketonämie nach Fettbelastung in der Regel, wenn auch nicht immer, zu einem Blutzuckeranstieg, der meist 1—2 Std. andauerte. Ähnliches beobachteten auch KARLICK u. MEIER in ihren Selbstversuchen und führten es auf eine rhythmisch verlaufende Ketolyse zurück. Während ein Teil der Ketonkörper durch Harn und Lungen den Körper verläßt, wird ein anderer Teil durch Glukogenmobilisierung abgebaut. Wird durch Adrenalininjektion eine Hyperglykämie durch eine Mobilisation von Zucker in der Leber hervorgerufen, so wird die Ketonämie unterdrückt oder fällt schwächer aus, wahrscheinlich infolge sekundärer Insulinmobilisation.

Fettbildner sind auch die Eiweißkörper. Bestehen hier Unterschiede zwischen Fettsüchtigen und Normalen? Bekannterweise ist der Fettoxydationswechsel bei der Fettsucht abgesehen von spezifisch dynamischen Wirkungen und bei der Fütterung noch relativ wenig untersucht.

Auch eigenen Beobachtungen habe ich den Eindruck, daß der Fettsüchtige bei Überernährung mehr zu Versätz neigt als der Gesunde. Entsprechende vergleichende Versuche liegen aber nicht vor und sind auch aus ärztlichen Gründen schwer durchführbar. Die Beobachtung von LANGE BOULRY, daß im Gesamteiweiß des Blutes Fettsüchtige ähnlich wie beim Diabetiker das Albumin erhöht ist, führt hier nicht weiter. Die vorliegende Frage läßt sich wohl nur mit der Isotopenmethode entscheiden, indem vergleichend untersucht wird, ob und in welchem Umfang sich zugeführtes Eiweiß oder ein Aminosäuren mit markiertem C im Fettgewebe anreichern und ob hier Unterschiede zwischen Gewunden und Fettsüchtigen bestehen. Es ist mir nicht bekannt, ob solche Versuche in Amerika schon vorliegen.

Studiert ist der Eiweißumsatz fast nur bei der Entfettung. Schon 1894 fanden C. v. NOORDEN und V. DAFER, daß selbst bei starker Unterernährung von fast 50% des Bedarfs der Eiweißbestand trotz Gewichtsabnahme bestehen bleibt. Diese Untersuchungen sind bis in die letzte Zeit immer wieder bestätigt. Literatur bis 1910 bei v. NOORDEN (7). Später Bestätigungen durch FOLIN u. DENIS, DRETEL u. GULICK, STRANG, McCLOSKEY EVANS u. a.). Allerdings gilt das nicht für alle Fettsüchtigen, aber anscheinend für die Mehrzahl. Voraussetzung scheint zu sein, daß die Unterernährung nicht zu brusk ersetzt und die gekürzte Nahrung reichlich Eiweiß enthält. KETTOV DICKENS vermochten sogar bei Fettsüchtigen mit einer Kost, die kalorisch 10—50% unter den Grundumsatzwerten lag und nur 40—50 g Eiweiß enthielt, positive Bilanzen zu erzielen.

STRANG, McCLOSKEY u. EVANS sahen ein Gleichgewicht bei einer täglichen Kalorienzufuhr von 360 Calorien und von 1 g Eiweiß pro Kilogramm bei einer Körpergewichtsabnahme von durchschnittlich 0,6 Pfund täglich. Es ist das wohl so zu deuten, daß der Fettreichtum des Körpers und die hier liegenden Kalorienquellen den Eiweißbestand vor starker Einschmelzung bewahren.

Zieht man das Fazit aus den zahlreichen bisher vorliegenden widersprechenden Untersuchungen über den intermediären Stoffwechsel bei der Fettsucht, so steht wohl fest, daß der Adipose Fett im großen ebenso gut zu oxydieren vermag wie der

Fettsuchtform besonders stark ausfallen. Daraus mußte man schließen, daß der Fettleibige unter den gleichen Umständen mehr Fett verbrennt als der Gesunde.

Auch hier stehen diesen Resultaten andere entgegengesetzte gegenüber. So nimmt BRENTANO zum Teil wegen der bei Fettleibigen leichter und rascher auftretenden Harnzucker eine verminderte Fettmobilisierung und einen erschwereten Fettabbau an. In den Öl bzw. Mayonasebelastungsversuchen von LAUTER RECHENBERGER LEHMNER sowie von GRASSOUSIS an meiner früheren Klinik, waren dagegen keine sicheren Unterschiede gegenüber der Norm festzustellen. Pespurationsversuche bei starker Fettbelastung sind nur spärlich vorhanden. SROUSE u. Mitarb. fanden höhere RQ als in der Norm und führen sie auf vermehrte Anlagerung von Fett zurück. HAGEDORN u. Mitarb. prüften vor allem vergleichend die Fettbildung aus Kohlenhydraten in ihren großangelegten Pespurationsuntersuchungen nach vorheriger kohlenhydratreicher Nahrung. Dabei sahen sie bei Fettsüchtigen niedrigere Werte als bei Normulen, vor allem auch im Nuchternzustand (0.614 gegenüber 0.804). Sie fanden sogar einen gewissen Parallelismus zwischen Niedrigkeit des P/Q und Hochgradigkeit der Fettsucht. Ähnlich waren die Resultate von VASOY. Auch BOWEN, GRIFFITH u. SLY fanden bei ihren Fettsüchtigen Nuchternquotienten von 0.767 gegenüber 0.823 in der Norm nach Fettbelastung waren die Werte in beiden Gruppen 0.80.

Im Gegensatz dazu hatten SROUSE u. Mitarb. bei starker Kohlenhydrat- und Fettzufuhr sehr hohe respiratorische Quotienten gefunden, woraus sie auf vermehrte Fettablagerung und Fettbildung schlossen. Es ist unmöglich, so widersprechende Ergebnisse aus denen merkwürdigerweise zum Teil die gleichen Schlüsfolgerungen gezogen wurden, auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen. Ins besondere ist es mir unverständlich, wie aus gegenüber der Norm erniedrigten P/Q eine vermehrte Fettbildung aus Kohlenhydraten, die sich doch in sehr hohen Werten zu erkennen läßt, abgeleitet werden kann, es sei denn, man nehme eine enorm starke Glykogenbildung aus Fett an, wofür aber bisher keinerlei Beweis vorliegt. Immerhin finden sich in der Literatur vereinzelt abnorm tiefe RQ bei Fettsüchtigen. So fanden LLOYD DUNLOP und STEWART in 50 ihrer Versuche bei kohlenhydratarmer Unterernährung ihrer Adipösen Werte bis 0.678. In den Untersuchungen von FORBECK u. LEEGARD bei Entfettungskuren von 15 Kranken gingen die Zahlen zeitweise auf 0.633 herab. Du Bois (Z) hat Recht, wenn er gegenüber solchen Zahlen schreibt: *It is difficult to account for these if the old Zuntz and SCHUMMERS table is correct.* Der Verdacht unzureichender Methodik ist wie in allen derartigen Fällen sehr nahelegend. Sicher ist, daß Adipöse oft sehr niedrige RQ Werte aufweisen, was auch EVANS (Z) in seiner Darstellung betont. Der Fettsüchtige hat in keiner Weise ein vermindertes Fettverbrennungsvermögen.

Bei allen Untersuchungen über den intermediären Fettstoffwechsel muß auch der Kohlenhydratumsatz berücksichtigt werden. Wir wissen, daß Fettsucht und Diabetes Schwesterkrankheiten sind und sich oft miteinander kombinieren. So fand KISCH (Z) bei fast 50% seiner jugendlichen, bei 15% seiner erwachsenen Adipösen Diabetes. C. von NOORDEN (Z) sprach sogar von einer diabetogenen Fettsucht. Wir sind zahlreiche Adipöse bekannt, die sobald ein gewisses Körpergewicht überschritten wird, Hyperglykämie bekommen und Zucker ausscheiden. Es wird auf diese Beziehungen noch beim Diabetes später einzugehen sein.

Zahlreiche Untersuchungen über den Blutzucker mit und ohne Belastungen sind bei Fettsüchtigen angestellt. Auch hier verblüfft wieder die Gegensatzlichkeit der Befunde. Während die meisten Autoren wie GOLDBLACK, SMITH, HILL, ALLISON, HOBOLL, HUBBARD, BECK, STOCKER, MADVEL, OGILVIE und LITERS, AGALETZKAJA (Lit. bei GLATZEL) eine verringerte Kohlenhydrat-Toleranz fanden, folgern andere wie HAUSLEITER, ASCHNER und STROUSE, WANG aus ihren Untersuchungen das Gegen-

teil Eine 3 Gruppe wie TYNE WORTER EMBLTON und zum Teil auch DEPPICH HASENOHL (lat bei FELLINGER (7)) beobachteten bei Fettsüchtigen keine Abweichungen von der Norm. Da kein Grund vorhanden ist die widersprechenden Resultate auf methodische Fehler zurückzuführen, so muß man wohl annehmen, daß die verschiedenen Kranken sich verschieden verhalten, wahrscheinlich je nach der Leistungsfähigkeit ihres Pankreas und ihrer Leber.

CRASSOWITS hat angesichts der Tatsache auf meine Veranlassung bei seinen Untersuchungen über den intermediären Fettstoffwechsel auch den Blutzucker miteinbezogen. Während in seinen Versuchen bei Normalen der Blutzucker praktisch konstant blieb, kam es bei Fettsüchtigen auf der Höhe der Ketonämie nach Fettbelastung in der Regel wenn auch nicht immer zu einem Blutzuckeranstieg, der meist 1—2 Std andauerte. Ähnliches beobachteten auch KJARNICK u. MILLER in ihren Selbstversuchen und führten es auf eine rhythmisch verlaufende Ketolyse zurück. Während ein Teil der Ketonkörper durch Harn und Lungen den Körper verläßt, wird ein anderer Teil durch Glykogenmobilisierung abgegeben. Wird durch Adrenalininjektion eine Hyperglykämie, d. h. eine Mobilisation von Zuckern in der Leber hervorgerufen, so wird die Ketonämie unterdrückt oder fällt schwächer aus, wahrscheinlich infolge sekundärer Insulinmobilisation.

Fettbildner sind auch die Eiweißkörper. Bestehen hier Unterschiede zwischen Fettsüchtigen und Normalen? Verwunderlicherweise ist der *Fucessstoffwechsel* bei der Fettsucht abgesehen von spezifisch dynamischen Wirkungen und bei der Intestestung noch relativ wenig untersucht.

Nach eigenen Beobachtungen habe ich den Eindruck, daß der Fettsüchtige bei Überernährung mehr zu Antriebsmangel als der Gesunde Entscheidende vergleichende Mastversuche liegen aber nicht vor und sind auch aus arztlichen Gründen schwer durchführbar. Die Beobachtung von LABBE BOULAY, daß im Gesamteiweiß des Blutes Fettgehalt ähnlich wie beim Diabetiker das Albumin erhöht ist, führt hier nicht weiter. Die vorliegende Frage läßt sich wohl nur mit der Isotopenmethode entscheiden, indem vergleichend untersucht wird, ob und in welchem Umfange sich zugeführtes Eiweiß oder einzelne Aminosäuren mit markiertem C im Fettgewebe anreichern und ob hier Unterschiede zwischen Gesunden und Fettsüchtigen bestehen. Es ist mir nicht bekannt, ob solche Versuche in Amerika schon vorliegen.

Studiert man den Eiweißmangel fast nur bei der Entfettung. Schon 1894 fanden C. von NOORDEN und J. DAPPER selbst bei starkerer Unterernährung von fast 50% des Bedarfs der Eiweißbestand trotz Gewichtsabnahme bestehen bleibt. Diese Untersuchungen sind bis in die letzte Zeit immer wieder heftig (Literatur bis 1910 bei von NOORDEN (2)) später Bestätigungen durch FOLIN u. DENIS DEUEL u. GULICK STRANG McCLEAGOR FRANK u. a.). Allerdings gilt das nicht für alle Fettsüchtigen, aber anscheinend für die Mehrzahl. Voraussetzung scheint zu sein, daß die Unterernährung nicht zu bruch einsetzt und die gekürzte Nahrung reichlich Eiweiß enthält. KEFTON DICKENS vermochten sogar bei Fettsüchtigen mit einer Kost, die calorisch 40—50% unter den Grundumsatzwerten lag und nur 40—50 g Eiweiß enthielt, positive N. Bilanz zu erzielen.

STRANG McCLEAGOR und FRANK sahen ein Gleichgewicht bei einer täglichen Calorienzufuhr von 360 Calorien und von 1 g Eiweiß pro Kilogramm bei einer Körpergewichtsabnahme von durchschnittlich 0,11 kg täglich. Es ist das wohl so zu deuten, daß der Fettreichtum des Körpers und die hier liegenden Calorienquellen den Eiweißbestand vor starkerer Finschmelzung bewahren.

Zieht man das Fazit aus den zahlreichen bisher vorliegenden widersprechenden Untersuchungen über den intermediären Stoffwechsel bei der Fettsucht, so steht wohl fest, daß der *lipos Felt* im *ganzen* ebenso gut zu oxydieren *vermag* wie der



Fettsuchtform besonders stark ausfallen. Daraus mußte man schließen, daß der Fettleibige unter den gleichen Umständen mehr Fett verbrennt als der Gesunde.

Aber auch hier stehen diesen Resultaten andere entgegengesetzte gegenüber. So nimmt BRENTANO zum Teil wegen der bei Fettleibigen leichter und rascher auf tretenden Kreatinurie eine verminderte Fettmobilisierung und einen erschwerten Fettabbau an. In den Öl bzw. Majonasebelastungsversuchen von LAUTER NEEB, SCHWANDER LEMMER sowie von CRASSOUSIS an meiner früheren Klinik waren dagegen keine sicheren Unterschiede gegenüber der Norm festzustellen. Pespurationsversuche bei starker Fettbelastung sind nur spärlich vorhanden. STROUSE u. Mitarb. fanden höhere RQ als in der Norm und führen sie auf vermehrte Anlieferung von Fett zurück. HAGEDORN u. Mitarb. prüften vor allem vergleichend die Fettbildung aus Kohlenhydraten in ihren großangelegten Pespurationsuntersuchungen nach vorheriger kohlenhydratreicher Nahrung. Dabei sahen sie bei Fettsüchtigen niedrigere Werte als bei Normalen, vor allem auch im Nuchternzustand (0,814 gegenüber 0,864). Sie fanden sogar einen gewissen Parallelismus zwischen Niedrigkeit des RQ und Hochgradigkeit der Fettsucht. Ähnlich waren die Resultate von MASON. Auch BOWEN, GRIFFITH u. SLA fanden bei ihren Fettsüchtigen Nuchternquotienten von 0,767 gegenüber 0,825 in der Norm. Nach Fettbelastung waren die Werte in beiden Gruppen 0,80.

Im Gegensatz dazu hatten STROUSE u. Mitarb. bei starker Kohlenhydrat- und Fettzufuhr sehr hohe respiratorische Quotienten gefunden, woraus sie auf vermehrte Fettablagerung und Fettbildung schlossen. Es ist unmöglich, so widersprechende Ergebnisse aus denen merkwürdigerweise zum Teil die gleichen Schlüsfolgerungen gezogen wurden, auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen. Insbesondere ist es mir unverständlich, wie aus gegenüber der Norm erniedrigten PQ eine vermehrte Fettbildung aus Kohlenhydraten, die sich doch in sehr hohen Werten zu erkennen gibt, abgeleitet werden kann, es sei denn, man nehme eine enorm starke Glykogenbildung aus Fett an, wofür aber bisher keinerlei Beweis vorliegt. Immerhin finden sich in der Literatur vereinzelt abnorm tiefe PQ bei Fettsüchtigen. So fanden F. von DUNLOP und STEWART in 50 ihrer Versuche bei kohlenhydratarmer Unterernährung ihrer Adiposen Werte bis 0,678. In den Untersuchungen von FORBECK u. LEEGARD bei Entfettungsversuchen von 15 Kranken gingen die Zahlen zeitweise auf 0,655 herab. Du Bois (Z.) hat Recht, wenn er gegenüber solchen Zahlen schreibt: *It is difficult to account for these if the old Lusk and Schumburg table is correct.* Der Verdacht unzureichender Methodik ist wie in allen derartigen Fällen sehr naheliegend. Sicher ist, daß Adipose oft sehr niedrige PQ Werte aufweisen, was auch EVANS (Z.) in seiner Darstellung betont. Der Fettsüchtige hat in keiner Weise ein vermindertes Fettverbrennungsvermögen.

Bei allen Untersuchungen über den intermediären Fettstoffwechsel muß auch der Kohlenhydratumsatz berücksichtigt werden. Wir wissen, daß Fettsucht und Diabetes Schwesterkrankheiten sind und sich oft miteinander kombinieren. So fand KISCH (Z.) bei fast 50% seiner jugendlichen, bei 15% seiner erwachsenen Adiposen Diabetes. C. von NOORDEN (Z.) sprach sogar von einer diabetogenen Fettsucht. Mir sind zahlreiche Adipose bekannt, die sobald ein gewisses Körpergewicht überschritten wird, Hyperglykämie bekommen und Zucker ausscheiden. Es wird auf diese Beziehungen noch beim Diabetes später einzugehen sein.

Zahlreiche Untersuchungen über den Blutzucker mit und ohne Belastungen sind bei Fettsüchtigen angestellt. Auch hier verblüfft wieder die Gegensatzlichkeit der Befunde. Während die meisten Autoren wie GOLDBLACK, SMITH, HILL, ALLISON, HOBOLL, HUBBARD, BYCK, STOCKER, MADVEI, OGILVIE und LEITERS-AGALETZKAJA (Lit. bei GLATZEL) eine verringerte Kohlenhydrat-Toleranz fanden, folgern andere wie HAUSLITZER, ASCHNER und STROUSE WANG aus ihren Untersuchungen das Ge-

## d) Allgemeines über das Lokalisationsproblem

Auch hier handelt es sich zunächst um die Frage der Autonomie des Fettgewebes

In der Literatur werden immer wieder besonders von G v BERGMANN (Z) zur Stütze seiner Theorie von der lipophilen Tendenz die eigenartigen Beobachtungen von STRANDBERG und HOFFMANN sowie MITO erwähnt in denen ein von der Bauchhaut auf den Handrücken transplantiertes Hautfettstück bei später sich entwickelnder Fettsucht isoliert an Fett zunahm während die übrige Hand schlank blieb Zunächst ist zu erwähnen daß diese beiden Fälle ganz isoliert da stehen denn dem in der Transplantation besonders erfahrenen LEFFR ist niemals eine derartige Beobachtung zu Gesicht gekommen (Vgl auch die Kritik von FELLNER (Z) und LAUTER) Dieses Transplantat war natürlich seiner früheren nervösen Versorgung entzogen und nur vom Nervensystem des Armes abhängig aber durch die Blutbahn war es wie früher ebenso wie das übrige Fettgewebe hormonalen Einflüssen unterworfen Deshalb kann man nicht behaupten daß es primär autochthon etwa wie ein Lipom von sich aus zu wuchern anfing Es erfuhr nur das Schicksal des sonstigen Fettgewebes im Körper besonders der Bauchhaut sich bei der Fettsucht vermehrt mit Fett anzureichern während in seiner Umgebung das Fettgewebe weitgehend fehlte und daher an der allgemeinen Vermehrung nicht teilnehmen konnte Fettsucht kann sich nur da entwickeln wo Fettgewebe vorhanden ist Das aber ist an Händen und Füßen und an bestimmten Stellen des Gesichtes entweder nicht oder nur in sehr geringem Grade der Fall Wir sehen daß selbst bei hochgradiger Fettsucht diese Körperteile gewöhnlich schlank bleiben Das war auch der Fall in einem der hochgradigsten Fälle von Fettleibigkeit (100 kg bei 161 cm Größe) die ich sah (vgl die Abb 31 u b auf S 413) Die Fettsucht entwickelt sich in der Regel an den Stellen am stärksten an denen schon normalerweise die Fettschicht am dicksten ist d h am Bauch Gesäß Lendenpartien und im Abdomen aber die einzelnen Formen der Fettsucht verhalten sich entsprechend ihrer Genese oft sehr verschieden wie bei deren Besprechung noch näher auszuführen sein wird Allerdings gilt das im allgemeinen nur für sehr charakteristische Fälle Wie LAUTER und TERHEDEBRIDGE an einem umfassenden Material von etwa 650 Gesunden und Leichen mit 3.000 Einzelmessungen feststellen konnten bestehen schon in der Norm gewaltige Unterschiede hinsichtlich der Dicke des Fettpolsters und seiner Lokalisation selbst bei Menschen gleichen Gewichts gleicher Körpergröße gleichen Alters und gleichen Geschlechtes Im allgemeinen ist der normale Fettansatz bei der Frau stärker als beim Manne und in höheren Lebensjahrzehnten stärker als in der Jugend Die stärkste Fettansammlung findet sich im allgemeinen am Abdomen den Nates den Flanken und den Oberschenkeln aber auch hier finden sich oft große individuelle Unterschiede selbst an verschiedenen Stellen innerhalb der einzelnen großen Fettdépôts Bei der Frau kommen oft noch die Brüste hinzu doch ist immer zu bedenken daß deren Größe auch weitgehend von der Ausbildung des Drüsengewebes abhängig ist Es ist daher verständlich daß bei eintretender Fettsucht diese sich besonders an den schon normalerweise bevorzugten Stellen lokalisiert Stets aber ist die Symmetrie zwischen rechts und links gewahrt Dagegen können gewaltige Unterschiede zwischen unterer und oberer Körperhälfte sich entwickeln wie bei gewissen Formen der Lipodystrophie Wie die Abb 45 S 487 in außerordentlich charakteristischer Weise zeigt kann sich eine Fettsucht der unteren Körperhälfte von der Taille abwärts mit einer Magersucht des ganzen Oberkörpers der Arme und des Gesichtes kombinieren so daß groteske Bilder entstehen

Für die Lokalisation der Fettsucht im einzelnen dürfte wohl die Stärke des normalen Fettpolsters in erster Linie maßgebend sein Dazu kommen aber höchst

Gesunde daß aber vielleicht in einzelnen Fällen zugeführtes Fett und Kohlenhydrate entweder vermehrt im Fettgewebe als Fett zur Ablagerung kommen oder vermehrt eingeschmolzen wird eventuell auch beides. Eine Entscheidung konnte hier nur durch die Untersuchungen mit markiertem  $C_2$  erbracht werden. SALCEDO und STETTEN (1943) konnten bei kongenital fettsüchtigen Mäusen, die sie mit deuteromarkierten Fettsäuren fütterten, feststellen, daß die Speicherung im Fettgewebe zwar die gleiche ist wie in der Norm, daß aber das markierte Fett langsamer verschwindet.

Diese außerordentlich wichtige Arbeit ist mir leider bisher nur in Referaten von EVANS (Z) und HAUROWITZ (Z) zugänglich gewesen, aber es unterliegt mir keinem Zweifel, daß für diesen Sonderfall der Beweis für eine lipomatische Tendenz bzw. Lipophilie wenigstens hinsichtlich erschwerter Fettschmelzung erbracht worden ist.

Es fragt sich, ob solche bei ganz besonders gearteten Tieren erhobene Befunde auch auf den fettsüchtigen Menschen übertragen werden dürfen. Ich glaube, daß das in beschränktem Umfange statthaft ist. Aber es gilt wahrscheinlich nur für einen engen Kreis ganz besonders schwerer Fälle von endogen konstitutioneller Fettsucht.

Auch von BERGMANN (Z) und BAUER (Z) lag es fern, ihre Theorien auf alle Fettsüchtigen zu verallgemeinern.

Wie soll man die erschwerte Einschmelzung von Fett in den in Betracht kommenden Fällen erklären? LICHTWITZ (Z) denkt an eine Fermentschwäche der Fettzellen, indem er analog wie LESNER es seinerzeit für Diastase und Glykogen in der Leber tat, eine räumliche Trennung von lipolytischem Ferment und Fettzellen des Adiposen annimmt.

Wahrscheinlich ist nur, daß solche Fettsüchtigen eine gegenüber der Norm herabgesetzte Menge von lipolytischem Ferment oder eine irgendwie weniger wirksame Form besitzen. Systematische Untersuchungen über Lipase vor allem im Serum und im Fettgewebe bei Adiposen sind mir unbekannt. Auch BAUMANN berichtete in seiner letzten Fermentdarstellung im Ergänzungswerk zu OFFENHEIMERS Handbuch der Biochemie darüber nichts, allerdings stammt sie schon aus dem Jahre 1933.

J. BAUER (Z) sieht wohl mit Recht die Fettgewebsanomalie in den in Betracht kommenden Fällen als konstitutionell hereditär an. Praktisch bedeutet das, wie fast immer bei solchen Faktoren, den Verzicht auf jede weitere Erklärung.

Alle bisherigen Betrachtungen bezogen sich nur auf den Neutralfett bzw. Fettsäurestoffwechsel. Der fast eben so wichtige Lipoidstoffwechsel ist beim Fettsüchtigen bisher schon aus methodischen Gründen noch unzureichend untersucht. Was wir bisher darüber wissen, spricht nicht dafür, daß hier in unkomplizierten Fällen Abweichungen von der Norm vorliegen. BRUGER POINDEXTER fanden zwar Erhöhungen des Plasmacholesterins, aber nur und auch dann nicht regelmäßig, wenn Komplikation mit Hypertonie oder chronischen Gelenkerkrankungen vorlag. Erhöhungen des Blutlipoidspiegels auch ohne Komplikationen beschrieben SOLOTAPEWA SCHAAL, GOLDMANN, ZWILICHOWSKAJA [zit. nach GLATZEL (Z)]. Fettbelastung mit 100 g oral soll nach BLOTNER bei Adiposen im Gegensatz zu Normalen und Mageren zu einem Blutcholesterinanstieg führen.

Weitere Untersuchungen, die sich auch auf andere Lipide vor allem die Phosphatide und ein größeres Krankengut erstrecken, wären sehr erwünscht, da die Beziehungen zu den Neutralfetten und besonders den Fettsäuren viel inniger sind, als man früher annahm. (Neueste Darstellungen bei SCHONHEIMER u. WHITE.)

#### d) Allgemeines über das Lokalisation problem

Auch hier handelt es sich zunächst um die Frage der Autonomie des Fettgewebes

In der Literatur werden immer wieder be-son-ders von G v BFRMANN (Z) zur Stütze seiner Theorie von der lipophilen Tendenz die eigenartigen Beobachtungen von STRANDBERG und HOFFMANN sowie NEXO erwähnt in denen ein von der Bauchhaut auf den Handrücken transplantiertes Hautfettstück bei später sich entwickelnder Fettsucht isoliert an Fett zunahm während die übrige Hand schlank blieb Zunächst ist zu erwähnen daß diese beiden Fälle ganz isoliert da stehen denn dem in der Transplantation be-son-ders erwähnten LEYER ist niemals eine derartige Beobachtung zu Gesicht gekommen (Vgl auch die Kritik von IELLINGER (Z) und LAUTER) Die ex Transplanta-tat war natürlich seiner früheren nervösen Versorgung entzogen und nur vom Nervensystem des Armes abhängig aber durch die Blutbahn war es wie früher ebenso wie das übrige Fettgewebe hormonalen Einflüssen unterworfen Dehalb kann man nicht behaupten daß es primär autochthon etwa wie ein Lipom von sich aus zu wuchern anfing Es erfuhr nur das Schicksal des sonstigen Fettgewebes im Körper be-son-ders der Bauchhaut sich bei der Fettsucht vermehrt mit Fett anzureichern während in seiner Umgebung das Fettgewebe weitgehend fehlte und daher an der allgemeinen Vermehrung nicht teilnehmen konnte Fettsucht kann sich nur da entwickeln wo Fettgewebe vorhanden ist Das aber ist an Händen und Füßen und an bestimmten Stellen des Gesichtes entweder nicht oder nur in sehr geringem Grade der Fall Wir sehen daß selbst bei hochgradiger Fettsucht diese Körperteile gewöhnlich schlank bleiben Das war auch der Fall in einem der hochgradigsten Fälle von Fettleibigkeit (105 kg bei 161 cm Größe) die ich sah (vgl die Abb 31 a u b auf S 413) Die Fettsucht entwickelt sich in der Regel an den Stellen am stärksten an denen schon normalerweise die Fettschicht am dicksten ist d h am Bauch Gesäß Lendenpartien und im Abdomen aber die einzelnen Formen der Fettsucht verhalten sich entsprechend ihrer Genese oft sehr verschieden wie bei deren Besprechung noch näher auszuführen sein wird Allerdings gilt das im allgemeinen nur für sehr charakteristische Fälle Wie LACER und TERMEDEBRLOFF an einem umfassenden Material von etwa 6000 Personen und Leichen mit 30000 Einzelmesungen feststellen konnten bestehen schon in der Norm gewaltige Unterschiede hinsichtlich der Dicke des Fettpolsters und seiner Lokalisation selbst bei Menschen gleichen Gewichts gleicher Körperlänge gleichen Alters und gleichen Geschlechtes Im allgemeinen ist der normale Fettansatz bei der Frau stärker als beim Mann und in höheren Lebensjahrzehnten stärker als in der Jugend Die stärkste Fettansammlung findet sich im allgemeinen am Abdomen den Hüften den Flanken und den Oberschenkeln aber auch hier finden sich oft große individuelle Unterschiede selbst an verschiedenen Stellen innerhalb der einzelnen großen Fettdepots Bei der Frau kommen oft noch die Brüste hinzu doch ist immer zu bedenken daß deren Größe auch weitgehend von der Ausbildung des Drüsengewebes abhängig ist Es ist daher verständlich daß bei eintretender Fettsucht diese sich besonders an den schon normalerweise bevorzugten Stellen lokalisiert Stets aber ist die Symmetrie zwischen rechts und links gewahrt Dagegen können gewaltige Unterschiede zwischen unterer und oberer Körperhälfte sich entwickeln wie bei gewissen Formen der Lipodystrophie Wie die Abb 4a S 487 in außerordentlich charakteristischer Weise zeigt kann sich eine Fettsucht in der unteren Körperhälfte von der Taille abwärts mit einer Magersucht der oberen Körperhälfte kombinieren so daß große Unterschiede in der Lokalisation der Fettsucht im einzelnen Falle bestehen können Für die Lokalisation der Fettsucht im einzelnen Falle ist die Stärke des normalen Fettpolsters in erster Linie maßgebend und die Stärke des

Gesunde daß aber vielleicht in einzelnen Fällen zugeführtes Fett und Kohlenhydrate entweder vermehrt im Fettgewebe als Fett zur Ablagerung kommen oder vermindert eingeschmolzen wird eventuell auch beides. Eine Entscheidung konnte hier nur durch die Untersuchungen mit markiertem  $C_1$  erbracht werden. SALCIDO und STETTEN (1943) konnten bei kongenital fettsüchtigen Mäusen die sie mit deuterio-markierten Fettsäuren fütterten feststellen daß die Speicherung im Fettgewebe zwar die gleiche ist wie in der Norm daß aber das markierte Fett langsamer verschwindet.

Diese außerordentlich wichtige Arbeit ist mir leider bisher nur in Referaten von EVANS (Z) und HAUROWITZ (Z) zugänglich gewesen aber es unterliegt mir keinem Zweifel daß für diesen Sonderfall der Beweis für eine lipomatische Tendenz bzw. Lipophilie wenigstens hinsichtlich erschwerter Fettsäureschmelzung erbracht worden ist.

Es fragt sich ob solche bei ganz besonders gearteten Tieren erhobene Befunde auch auf den fettsüchtigen Menschen übertragen werden dürfen. Ich glaube daß das in beschränktem Umfange statthaft ist. Aber es gilt wahrscheinlich nur für einen engen Kreis ganz besonders schwerer Fälle von endogen konstitutioneller Fettsucht.

Auch von BERGMANN (Z) und BAUER (Z) lag es fern ihre Theorien auf alle Fettsüchtigen zu verallgemeinern.

Wie soll man die erschwerte Einschmelzung von Fett in den in Betracht kommenden Fällen erklären? LICHTWITZ (Z) denkt an eine Fermentschwäche der Fettzellen indem er analog wie LESSER es seinerzeit für Diastase und Glykogen in der Leber tat eine räumliche Trennung von lipolytischem Ferment und Fettzellen des Adiposen annimmt.

Wahrscheinlich ist nur daß solche Fettsüchtigen eine gegenüber der Norm herabgesetzte Menge von lipolytischem Ferment oder eine irgendwie weniger wirksame Form besitzen. Systematische Untersuchungen über Lipasen vor allem im Serum und im Fettgewebe bei Adiposen sind mir unbekannt auch BAUMANN berichtete in seiner letzten Fermentdarstellung im Ergänzungswerk zu OPPENHEIMERS Handbuch der Biochemie darüber nichts allerdings stammt sie schon aus dem Jahre 1933.

J. BAUER (Z) sieht wohl mit Pecht die Fettgewebsanomalie in den in Betracht kommenden Fällen als konstitutionell hereditär an. Praktisch bedeutet das wie fast immer bei solchen Faktoren den Verzicht auf jede weitere Erklärung.

Alle bisherigen Betrachtungen bezogen sich nur auf den Neutralfett bzw. Fettsäurenstoffwechsel. Der fast eben so wichtige Lipoidstoffwechsel ist beim Fettsüchtigen bisher schon aus methodischen Gründen noch unzureichend untersucht. Was wir bisher darüber wissen spricht nicht dafür daß hier in unkomplizierten Fällen Abweichungen von der Norm vorliegen. BRUGER POINDEXTER fanden zwar Erhöhungen des Plasmacholesterins aber nur und auch dann nicht regelmäßig wenn Komplikation mit Hypertonie oder chronischen Gelenkerkrankungen vorlagen. Erhöhungen des Blutlipoidspiegels auch ohne Komplikationen beschrieben SOLOTARJWA, SCHAAL, GOLDMANN, ZWILICHOWSKAJA [zit. nach GLATZEL (Z)]. Fettbelastung mit 100 g oral soll nach BLOTNER bei Adiposen im Gegensatz zu Normalen und Mageren zu einem Blutcholesterinanstieg führen.

Weitere Untersuchungen die sich auch auf andere Lipide vor allem die Phosphatide und ein größeres Krankengut erstrecken waren sehr erwünscht da die Beziehungen zu den Neutralfetten und besonders den Fettsäuren viel inniger sind als man früher annahm. (Neueste Darstellungen bei SCHONHILBER u. WHITE.)

## d) Allgemeines über das Lokalisationsproblem

Auch hier handelt es sich zunächst um die Frage der Autonomie des Fettgewebes

In der Literatur werden immer wieder besonders von G. v. BERGMANN (Z) zur Stütze seiner Theorie von der lipophilen Tendenz die eigenartigen Beobachtungen von STRANDBERG und HOFFMANN sowie MEYER erwähnt in denen ein von der Bauchhaut auf den Handrücken transplantiertes Hautfettstück bei später sich entwickelnder Fettsucht isoliert an Fett zunahm während die übrige Hand schlang blieb Zunächst ist zu erwähnen daß diese beiden Fälle ganz isoliert dastehen denn dem in der Transplantation besonders erfahrenen LEYER ist niemals eine derartige Beobachtung zu Gesicht gekommen (vgl. auch die Kritik von FELLINGER (Z) und LAUTER) Die ex Transplantat war natürlich seiner früheren nervösen Versorgung entzogen und nur vom Nervensystem des Armes abhängig aber durch die Blutbahn war es wie früher eben — wie das übrige Fettgewebe hormonalen Einflüssen unterworfen Deshalb kann man nicht behaupten daß es primär autochthon etwa wie ein Lipom von sich aus zu wuchern anfing Es erfuhr nur das Schicksal des sonstigen Fettgewebes im Körper besonders der Bauchhaut sich bei der Fettsucht vermehrt mit Fett anzureichern während in seiner Umgebung das Fettgewebe weitgehend fehlte und daher an der allgemeinen Vermehrung nicht teilnehmen konnte Fettsucht kann sich nur da entwickeln wo Fettgewebe vorhanden ist Dies aber ist an Händen und Füßen und an bestimmten Stellen des Gesichtes entweder nicht oder nur in sehr geringem Grade der Fall Wir sehen daß selbst bei hochgradiger Fettsucht diese Körperteile gewöhnlich schlank bleiben Das war auch der Fall in einem der hochgradigsten Fälle von Fettleibigkeit (190 kg bei 161 m Größe) die ich sah (vgl. die Abb. 31 a u. b auf S. 413) Die Fettsucht entwickelt sich in der Regel an den Stellen am stärksten an denen schon normalerweise die Fettschicht am dicksten ist d. h. am Bauch Gesäß Lendenpartien und im Abdomen aber die einzelnen Formen der Fettsucht verhalten sich entsprechend ihrer Genese oft sehr verschieden wie bei deren Besprechung noch näher auszuführen sein wird Allerdings gilt das im allgemeinen nur für sehr charakteristische Fälle Wie LAUTER und FRIEDEDERICH an einem umfassenenden Material von etwa 600 Gesunden und Leichen mit 30000 Einzelmessungen feststellen konnten bestehen schon in der Norm gewaltige Unterschiede hinsichtlich der Dicke des Fettpolsters und seiner Lokalisation selbst bei Menschen gleichen Gewichts gleicher Körperlänge gleichen Alters und gleichen Geschlechtes Im allgemeinen ist der normale Fettansatz bei der Frau stärker als beim Manne und in höheren Lebensjahrzehnten stärker als in der Jugend Die stärkste Fettansammlung findet sich im allgemeinen am Abdomen den Nates den Lenden und den Oberschenkeln aber auch hier finden sich oft große individuelle Unterschiede selbst an verschiedenen Stellen innerhalb der einzelnen großen Fettdepots Bei der Frau kommen oft noch die Brüste hinzu doch ist immer zu bedenken daß deren Größe auch weitgehend von der Ausbildung des Drüsengewebes abhängig ist Es ist daher verständlich daß bei eintretender Fettsucht diese sich besonders an den schon normalerweise bevorzugten Stellen lokalisiert Stets aber ist die Symmetrie zwischen rechts und links gewahrt Dagegen können gewaltige Unterschiede zwischen unterer und oberer Körperhälfte sich entwickeln wie bei gewissen Formen der Lipodystrophie Wie die Abb. 45 S. 487 in außerordentlich charakteristischer Weise zeigt kann sich eine Fettsucht der unteren Körperhälfte von der Taille abwärts mit einer Magersucht des ganzen Oberkörpers der Arme und des Gesichtes kombinieren so daß groteske Bilder entstehen

Für die Lokalisation der Fettsucht im einzelnen dürfte wohl die Stärke des normalen Fettpolsters in erster Linie maßgebend sein Dazu kommen aber höchst

Gesunde daß aber vielleicht in einzelnen Fällen zugeführtes Fett und Kohlenhydrate entweder vermehrt im Fettgewebe als Fett zur Ablagerung kommen oder vermehrt eingeschmolzen wird eventuell auch beides. Eine Entscheidung konnte hier nur durch die Untersuchungen mit markiertem  $C_{14}$  erbracht werden. SALCEDO und STETTEN (1943) konnten bei kongenital fettsüchtigen Mäusen die sie mit deuteromarkierten Fettsäuren fütterten feststellen daß die Speicherung im Fettgewebe zwar die gleiche ist wie in der Norm daß aber das markierte Fett langsamer verschwindet.

Diese außerordentlich wichtige Arbeit ist mir leider bisher nur in Referaten von EVANS (Z) und HAUROWITZ (Z) zugänglich gewesen aber es unterliegt mir keinem Zweifel daß für diesen Sonderfall der Beweis für eine lipomatoöse Tendenz bzw. Lipophilie wenigstens hinsichtlich erschwerter Fettsäureschmelzung erbracht worden ist.

Es fragt sich ob solche bei ganz besonders gearteten Tieren erhobene Befunde auch auf den fettsüchtigen Menschen übertragen werden dürfen. Ich glaube daß das in beschränktem Umfange statthaft ist. Aber — gut wahrscheinlich nur für einen engen Kreis ganz besonders schwerer Fälle von endogen konstitutioneller Fettsucht.

Auch VON BERGMANN (Z) und BAUER (Z) lag es fern ihre Theorien auf alle Fettsüchtigen zu verallgemeinern.

Wie soll man die erschwerte Einschmelzung von Fett in den in Betracht kommenden Fällen erklären? LICHTWITZ (Z) denkt an eine Fermentschwäche der Fettzellen indem er analog wie LESSER es seinerzeit für Diastase und Glykogen in der Leber tat eine räumliche Trennung von lipolytischem Ferment und Fettzellen des Adiposen annimmt.

Wahrscheinlich ist nur daß solche Fettsüchtigen eine gegenüber der Norm herabgesetzte Menge von lipolytischem Ferment oder eine irgendwie weniger wirksame Form besitzen. Systematische Untersuchungen über Lipasen vor allem im Serum und im Fettgewebe bei Adiposen sind mir unbekannt auch BAUMANN berichtete in seiner letzten Fermentdarstellung im Ergänzungswerk zu OPPENHEIMERS Handbuch der Biochemie darüber nichts allerdings stammt sie schon aus dem Jahre 1933.

J. BAUER (Z) sieht wohl mit Recht die Fettgewebsanomalie in den in Betracht kommenden Fällen als konstitutionell hereditär an. Praktisch bedeutet das wie fast immer bei solchen Fällen den Verzicht auf jede weitere Erklärung.

Alle bisherigen Betrachtungen bezogen sich nur auf den Neutralfett bzw. Fettsäurenstoffwechsel. Der fast eben so wichtige Lipoidstoffwechsel ist beim Fettsüchtigen bisher schon aus methodischen Gründen noch unzureichend untersucht. Was wir bisher darüber wissen spricht nicht dafür daß hier in unkomplizierten Fällen Abweichungen von der Norm vorliegen. BRUGER POYDENTER fanden zwar Erhöhungen des Plasmacholesterins aber nur und auch dann nicht regelmäßig wenn Komplikation mit Hypertonie oder chronischen Gelenkerkrankungen vorlagen. Erhöhungen des Blutlipoidspiegels auch ohne Komplikationen beschrieben SOLOTAREWA SCHAAL GOLDMANN ZWILICHOWSKAJA [zit. nach GLATZEL (Z)] Fettbelastung mit 100 g oral soll nach BLOTNER bei Adiposen im Gegensatz zu Normalen und Mageren zu einem Blutcholesterinanstieg führen.

Weitere Untersuchungen die sich auch auf andere Lipide vor allem die Phosphatide und ein größeres Krankengut erstrecken waren sehr erwünscht da die Beziehungen zu den Neutralfetten und besonders den Fettsäuren viel inniger sind als man früher annahm. (Neueste Darstellungen bei SCHONHEIMER u. WHITE.)

## d) Allgemeines über das Lokalisationsproblem

Auch hier handelt es sich zunächst um die Frage der Autonomie des Fettgewebes

In der Literatur werden immer wieder besonders von G. V. BERGMANN (Z) zur Stütze seiner Theorie von der lipophilen Tendenz die eigenartigen Beobachtungen von STRANDBERG und HOFFMANN sowie WRO erwähnt in denen ein von der Bauchhaut auf den Handrücken transplantiertes Hautfettstück bei später sich entwickelnder Fettsucht isoliert an Fett zunahm während die übrige Hand schlank blieb Zunächst ist zu erwähnen daß diese beiden Fälle ganz isoliert da stehen denn dem in der Transplantation besonders erfahrenen LEVER ist niemals eine derartige Beobachtung zu Gesicht gekommen (Vgl. auch die Kritik von GELLINGER (Z) und LAUTER) Dieses Transplantat war natürlich seiner früheren nervösen Versorgung entzogen und nur vom Nervensystem des Armes abhängig aber durch die Bluthahn war es wie früher ebenso wie das übrige Fettgewebe hormonalen Einflüssen unterworfen Deshalb kann man nicht behaupten daß es primär autochthon etwa wie ein Lipom von sich aus zu wuchern anfing Es erfuhr nur das Schicksal des sonstigen Fettgewebes im Körper besonders der Bauchhaut sich bei der Fettsucht vermehrt mit Fett anzureichern während in seiner Umgebung das Fettgewebe weitgehend fehlte und daher an der allgemeinen Vermehrung nicht teilnehmen konnte Fettsucht kann sich nur da entwickeln wo Fettgewebe vorhanden ist Dies aber ist an Händen und Füßen und an bestimmten Stellen des Gesichtes entweder nicht oder nur in sehr geringem Grade der Fall Wir sehen daß selbst bei hochgradiger Fettsucht diese Körperteile gewöhnlich schlank bleiben Das war auch der Fall in einem der hochgradigsten Fälle von Fettleibigkeit (190 kg bei 161 cm Größe) die ich sah (vgl. die Abb. H a u b auf S. 413) Die Fettsucht entwickelt sich in der Regel an den Stellen am stärksten an denen schon normalweise die Fettschicht am dicksten ist d. h. im Bauch Gesäß Lendenpartien und im Abdomen aber die einzelnen Formen der Fettsucht verhalten sich entprechend ihrer Genese oft sehr verschieden wie bei deren Beschreibung noch näher auszuführen ein wird Allerdings gilt das im allgemeinen nur für sehr charakteristische Fälle Wie LAUTER und TERHEDERBOOL an einem umfassenden Material von etwa 650 Gesunden und Leichen mit 30000 Einzelmessungen feststellen konnten bestehen schon in der Norm gewaltige Unterschiede hinsichtlich der Dicke des Fettpolsters und seiner Lokalisation selbst bei Menschen gleichen Gewichts gleicher Körperlänge gleichen Alters und gleichen Geschlechtes Im allgemeinen ist der normale Fettansatz bei der Frau stärker als beim Manne und in höheren Lebensjahrzehnten stärker als in der Jugend Die stärkste Fettansammlung findet sich im allgemeinen am Abdomen den Nates den Flanken und den Oberschenkeln aber auch hier finden sich oft große individuelle Unterschiede selbst an verschiedenen Stellen innerhalb der einzelnen großen Fettpolster Bei der Frau kommen oft noch die Brüste hinzu doch ist immer zu bedenken daß deren Größe auch weitgehend von der Ausbildung des Drüsengewebes abhängig ist Es ist daher verständlich daß bei eintretender Fettsucht diese sich besonders an den schon normalerweise bevorzugten Stellen lokalisiert Stets aber ist die Symmetrie zwischen rechts und links gewahrt Dagegen können gewaltige Unterschiede zwischen unterer und oberer Körperhälfte sich entwickeln wie bei gewissen Formen der Lipodystrophie Wie die Abb. 45 S. 487 in außerordentlich charakteristischer Weise zeigt kann sich eine Fettsucht der unteren Körperhälfte von der Taille abwärts mit einer Magersucht des ganzen Oberkörpers der Arme und des Gesichtes kombinieren so daß groteske Bilder entstehen

Für die Lokalisation der Fettsucht im einzelnen dürfte wohl die Stärke des normalen Fettpolsters in erster Linie maßgebend sein Dazu kommen aber höchst



wahrscheinlich noch andere Faktoren. Die Symmetrie der Entwicklung spricht für eine wichtige Rolle des Nervensystems. L. P. MÜLLER hat vollkommen recht, wenn er schreibt: Es liegt die Annahme besonders trophischer Nerveninflüsse sehr nahe. Es wird aber abgesehen von ausgesprochenen organischen Nervenleiden sehr schwer sein, solche auch genetisch für eine Fettsucht mit Sicherheit nachzuweisen. Die sogenannte Mastfettsucht bietet im allgemeinen fast immer das gleiche Bild. Sie ist im wesentlichen eine Stammfettsucht, oft unter Einbeziehung von Oberarmen und Oberschenkeln. Warum dabei einzelne Partien wie z. B. der Nacken oft starker betroffen sind als andere, läßt sich schwer erklären.

Bei den hormonalen Formen spielen natürlich Insuffizienzen innersekretorischer Organe eine Rolle. Aber auch hier wissen wir nicht, wie die charakteristischen Typen zustandekommen. Es ist schwer verständlich, daß dabei oft einzelne Körpergebiete mehr als andere weniger betroffen sind, obwohl die Zusammensetzung des Blutes, welche das Fettgewebe durchströmt, überall die gleiche ist. Ich glaube nicht, daß das nur mit schwankender Dicke des Fettpolsters vor Eintreten der Fettleibigkeit zusammenhängt. Jedenfalls liegen hier noch manche Rätsel vor, die nicht einfach mit den Schlagworten konstitutionell oder hereditär gelöst werden, was fast immer einem *ignorabimus* gleich kommt.

Im ganzen muß man wohl sagen, daß je hochgradiger die Fettsucht ist, um so mehr verschwinden eventuell vorher vorhandene Typen. Man braucht nur die Abbildungen von Kranken über 120 kg Gewicht anzusehen, um festzustellen, daß sie unabhängig von der Genese ihrer Adipositas ziemlich gleich aussehen.

#### e) Der Wasserhaushalt

Auch der Wasserhaushalt ist bei Fettsucht häufig, wenn auch keineswegs immer gegenüber der Norm verändert. Es ist das von großer Bedeutung nicht für die Stärke der Fettablagerung, wohl aber für die Beurteilung des Körpergewichtes. Der Fettsüchtige hat in der Regel eine *hydrophile Tendenz*. Das war schon älteren Autoren wie OEDER (Z) sowie VON NOORDEN (Z) und seiner Schule (САЛОМОН u. a.) wohl bekannt. Vor allem UMBER (Z) und GRAFE (Z) haben immer wieder darauf hingewiesen.

Das gilt auch für vollkommen kreislaufgesunde Adipose. Es hängt das nur zum Teil mit einer gleichzeitig vorhandenen Kochsalzretention (pro 1 g NaCl 100 g H<sub>2</sub>O) zu, der auch manche derartige Kranke neigen zusammen (JAGUTTIS u. a.).

Manches spricht dafür, daß das Wasser nur zum Teil in die Zellen eindringt und in der Hauptsache lockerer als in der Norm im Bindegewebe lagert (Lit. bei SIEFFERT, MARX und GLATZEL (Z)). Sonst wäre es auch unverständlich, daß manche Kranke vor allem solche mit *Dystrophia adiposogenitalis* im Laufe weniger Tage kiloweise an Gewicht zunehmen und hinterher mit großen Diuresen wieder das überschüssige Wasser hergeben. Die Wasseransammlungen können so groß sein, daß es sogar bei intaktem Herzen zu Ödemen kommen kann.

Die Diurese ist oft verlangsamt, stoßweise gehäuft nach körperlicher Arbeit. Manchmal auch begünstigt durch Körperruhe, kommt das retinierte Wasser wieder zum Vorschein. MARX hat daraus auf eine Verzögerung des Flüssigkeitsstroms aus den Geweben in die Blutbahn geschlossen, was allerdings mit der gegenüber der Norm lockereren Bindung nicht recht in Einklang zu bringen ist. Besonders deutlich tritt natürlich die hydrophile Tendenz bei Wasserbelastungen in die Erscheinung, auch hier vorwiegend bei den hypophysären Formen.

Während bei den Trinkversuchen der Gesunde die übermäßigen Wassermengen rasch wieder entleert, manchmal sogar überschießend, hält der Adipose sie zurück und erhöht dadurch sein Körpergewicht (ZONDEX u. a.). Wie schon an anderer Stelle ausgeführt wurde, schwankt der Wassergehalt des Fettgewebes nach

Untersuchungen von BOZENRAD SCHIRMER LAUTER u. a. in den enorm weiten Grenzen von 5—71 % Im allgemeinen sind die Werte um so niedriger je hochgradiger die Fettsucht ist. Das gilt wenigstens für einen Gleichgewichtszustand auf mittlerer Höhe. Sobald die Zufuhr an Nahrung weiter wächst steigt auch zum mindesten vorübergehend der Wassergehalt an. Da 18—20 % des Körpers schon normalerweise aus Fettgewebe bestehen und dieser Prozentsatz bei hochgradig Fettsüchtigen bis 2—30 % ansteigen kann, so läßt sich leicht berechnen, welche gewaltige Wassermengen ein Adipöser von 100 kg bei Steigerung des Wassergehaltes seines Fettgewebes von 10 auf 50 % aufnehmen kann. Sein Gewicht würde etwa um 12 kg steigen, ohne daß er auch nur 1 mm Fett angesetzt zu haben braucht. Praktisch dürfte ein solcher Fall allerdings kaum vorkommen.

IRMERMANN hat früher solche Fälle als hydrische Sonderform unterschieden und abtrennen wollen. Es liegt dazu aber kein Grund vor, da es sich nur um eine quantitative Steigerung einer Eigenschaft der meisten Fettsüchtigen handelt.

Die Hydrophilie des einzelnen Fettsüchtigen läßt sich durch die RECHTSCHÖ Quaddelprobe manchmal gut nachweisen.

Stärkere Wasserretentionen werden meist nach kürzerer oder längerer Zeit gefolgt von vermehrten Wasserabgaben. Kochsalzfreie Trockenkost, Thyreoidin und vor allem Salrgan bzw. Novasurol befördern diese.

Die Konstanz des Körpergewichtes geht natürlich infolge der Schwankungen verloren, auch wenn die Fettsucht nicht zunimmt. Die Gewichtsveränderungen können um die Mittel- oder Gleichgewichtslage täglich bei vollkommen gleicher Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr  $\frac{1}{2}$ —1 kg und mehr nach oben und unten betragen.

Am stärksten tritt die hydrophile Tendenz der Fettsüchtigen manchmal bei Entfettungskuren in die Erscheinung, oft zur Verzweiflung der Kranken und zur Enttäuschung ihrer in diesen Dingen zu wenig bewanderten Ärzte. Hier addiert sich die an sich schon bei Unterernährung bestehende Neigung zu Wasserretentionen zur hydrophilen Tendenz der Adipösen. So beobachtete GRAFE einmal bei einer Kranken mit Kastrationsfettsucht von 100 kg Gewicht und 158 cm Größe einen 23-tägigen Gewichtstillstand bei einer Unterernährung von 50 % mit nur rund 10 Bruttocalorien/kg täglich. Bei der Behandlung der Fettsucht werde ich auf diesen charakteristischen Fall noch näher eingehen.

Ähnliche Diskrepanzen zwischen berechnetem und tatsächlichem Körpergewichtsverhalten waren schon den älteren Klinikern bekannt.

Aus neuerer Zeit sei noch eine eindrucksvolle Beobachtung von NEWBURN u. JOHNSON erwähnt. In der ein junges Mädchen von 231 (amer.) Pfund bei einer Calorienzufuhr von nur 800 Bruttocalorien in ihrem Gewichte sehr lange konstant blieb. Ein Kranker von EVANS u. STRANG von 304 Pfund Gewicht nahm bei 400 Bruttocalorienzufuhr in 20 Tagen nur 900 g ab, nachdem er vorher in 70 Tagen bei gleicher Kost 46 Pfund verloren hatte. Das Beispiel zeigt die allgemein beobachtete Tatsache, daß die hydrophile Tendenz mit der Dauer der Unterernährung wächst.

Genaue Bilanzversuche von NEWBURN u. JOHNSON hinsichtlich Wasser, Gewicht und Calorien erbrachten den Beweis, daß die Verzögerung oder das Ausbleiben der Gewichtsabnahme tatsächlich durch Wasserretention bedingt ist und bestimmten deren genaue Menge.

Die Wasserretentionen machen sich auch in dem Aussehen der Kranken und in der Beschaffenheit ihrer Haut kenntlich. Die vorher straff gespannte Haut mit dem harten Fettpolster darunter wird weich, schlabbig und myxodermatos.

Die retinierten Mengen nehmen natürlich nicht unbegrenzt zu. Ein großer Teil von ihnen kommt über kurz oder lang wieder zum Vorschein. Es entstehen dann, manchmal gefordert durch geeignete Therapie, starke Diuresen und Gewichtsstürze von mehreren Kilogramm in wenigen Tagen.

Auch in der Verteilung der Wasserabgaben auf Niere, Haut und Lungen bestehen Unterschiede zwischen Fettsüchtigen und Normalen, indem der Anteil der Niere absinkt. Es ist allgemein bekannt, daß der Fettsüchtige leichter und stärker schwitzt als der Gesunde.

In der Ruhe und bei normaler Zimmertemperatur von etwa 20° C tritt dies noch nicht in die Erscheinung, wohl aber bei erhöhter Außentemperatur und bei Arbeit (RUBNER und seine Schüler SCHATTENFROH u. BRODIEV, WOLPERT, ferner SCHWENKENBECHER u. a. [Lit. bei GLATZEL (Z)]). Einige Zahlen mögen die großen Unterschiede demonstrieren:

Wasserabgabe pro 1 Std. bei 30° C	Muskel	Fette
Puhe	60 g	134 bzw. 201 g
Arbeit	110 g	169 bzw. 118 g

Welch außerordentlich hohe Werte die extrarenale Wasserabgabe selbst ohne stärkere körperliche Tätigkeit erreichen kann, zeigt eine Beobachtung von O. von NOORDE (Z) in der ein Fettleibiger bei ruhiger Bucherarbeit am Stehpult in der Stunde 550 g durch Schweiß und Perspiratio insensibilis verlor.

Der Wasserhaushalt wird eben besonders bei Oxydationssteigerungen im Körper infolge der ungünstigen Wärmeleitung des Fettpolsters beim Adiposen weit mehr in den Dienst der physikalischen Wärmeregulation gestellt als beim Normalen oder Mageren.

Schließlich sei noch als Kuriosum erwähnt, daß es Forscher gegeben hat, welche die Gewichtszunahme oder die mangelnde Gewichtsabnahme ihrer Kranken mit Wasserdampfaufnahme aus der Luft erklären wollten. Sie sind alle die Opfer ihrer Vertrauensseligkeit, richtiger gesagt, ihrer unzureichenden Methodik (mangelnde Überwachung der Kranken) sowie der Unzuverlässigkeit ihrer Kranken geworden. Selbst einem so kritischen und exakten Kliniker wie LUTHJE war eine solche Publikation beinahe passiert. Über glücklicherweise berichtete der Kranke noch zur rechten Zeit seinen Betrug. Später haben JACOB und NEURATH (dort Lit.) Wasser- und Körpergewichtsbilanzen veröffentlicht, aus denen sie ohne die Beschwindelung durch ihre Kranken zu bemerken, Wasserretentionen durch die Luft folgerten. In einer Beobachtung von NEURATH sollen es sogar in einer Nacht 788 g (!) gewesen sein.

Wenn auch der Wasserstoffwechsel des Fettleibigen manche Sonderheiten gegenüber der Norm aufweist, so verstößt er doch nicht gegen die Naturgesetze.

In naher Beziehung zum Wasserstoffwechsel steht der Mineral-, insbesondere der Kochsalzstoffwechsel. Der geringe Kochsalzgehalt des Harnes Fettsüchtiger fiel schon EPPINGER u. KIECH auf. ISAAC konnte sogar bei Kochsalzärmer Ernährung NaCl Retentionen erzielen. REISS u. a. vermochten die Wasserverluste bei Milchdiät durch Kochsalzzulagen zu unterdrücken und sogar in ihr Gegenteil zu verwandeln. II. ZONDEK u. a. sprachen geradezu von einer Salz-Wasserfettsucht. Aber solche Befunde dürfen nicht verallgemeinert werden. Sie gelten anscheinend nur für einen sehr kleinen Bruchteil der Kranken.

Auch Veränderungen des Kalk-Verhältnisses im Blute Adipöser zugunsten von Ca sind beschrieben worden (SOLATAREWA, SCHALL, GOLDMANN u. ZWILICHOWSKAJA).

### c) Zusammenfassung hinsichtlich Stoffwechsel und Pathogenese der Fettsucht

Überblickt man die Hunderte von Arbeiten die sich mit der Pathogenese der Fettsucht beschäftigt haben und die in der vorstehenden Darstellung nur 2 T beruicksichtigt werden konnten so ist man immer wieder überrascht über die Widersprüche in den Befunden und ihren Deutungen fast auf der ganzen Linie. Tatsächlich gibt es in der Pathologie des Stoffwechsels kaum ein Gebiet auf dem so große Diskrepanzen bestehen wie bei dieser Krankheit.

Der Grund liegt zu einem Teil in methodischen Unzulänglichkeiten besonders in älteren Arbeiten vor allem aber in den verschiedenen Verhaltensweisen der einzelnen Kranken. Die Fettsucht als Ganzes ist zwar eine einheitliche scharf umrissene Krankheit aber die Genesen sind außerordentlich mannigfaltig und jeder einzelne Kranke ist ein Sonderfall für sich und muß für sich analysiert werden. Das aber ist außerordentlich schwierig da es sich bei der Adipositas meist um eine eminent chronische Krankheit handelt bei der kleine kaum oder gar nicht faßbare tagliche Abweichungen von der Norm sich auf die Dauer von Jahren zu gewaltigen Anomalien im Gewicht und Fettansatz summieren.

Trotzdem lassen sich gewisse allgemeine Grundzüge erkennen.

Ich möchte die bisherigen Ergebnisse der zahllosen 2 T sehr muhevollen Untersuchungen in folgender Weise zusammenfassen:

1. Voraussetzung für die Entstehung einer Fettleibigkeit ist stets ein Überwiegen der Einnahmen des Körpers über die Ausgaben. Die calorische Bilanz muß unter allen Umständen positiv sein. Bei übernormaler Nahrungszufuhr liegen die Dinge relativ einfach. Bei unternormalen Ausgaben gegenüber einer normalen oder sogar herabgesetzten Einnahme ist es bis zur Unmöglichkeit schwierig in jedem Einzelfalle den oder die Einwirkungsfaktoren namhaft zu machen.

2. Eine Fettsucht kann sich nur da entwickeln wo das normale zentralnervöse sich entweder direkt oder über die Inkretorgane sich auswirkende Regulationsystem das die Konstanz des Fettbestandes und des Körpergewichtes beim Gesunden gewährleistet an irgendeiner Stelle versagt.

3. Die Fettverbrennungsfähigkeit gegenüber der Norm ist nicht herabgesetzt wohl aber läßt die Untersuchung des intermediären Stoffwechsels häufig Abweichungen von der Norm erkennen. In besonders gelagerten Fällen ist eine verlangsamte Einschmelzung der Fettdepots nachgewiesen.

4. Die Lokalisation der Fettsucht ist in erster Linie abhängig von der Dichte der normalen Fettschicht in zweiter Linie vom Nervensystem und in dritter Linie von der Leistungsfähigkeit des Inkretoriums.

■ Die meisten Fettsüchtigen haben eine hydrophile Tendenz die oft die Gewichtszunahme größer macht als sie der Fettneubildung entspricht.

Ist mit diesen allgemeinen Feststellungen die wohl kaum bestritten werden können das Patz der Fettsucht gelöst? Ich glaube daß das im Prinzip der Fall ist. Im einzelnen ist allerdings noch eine Fülle von Fragen zu klären vor allem auf dem Gebiete des Intermediärstoffwechsels auf dem uns heute ganz neue sehr erfolgversprechende Methoden zur Verfügung stehen.

### c) Die Einteilung der Fettsucht

Für die älteren Kliniker bis gegen Ende des vorigen Jahrhunderts war die Fettsucht ein einheitliches Krankheitsbild und wenn sie Unterteilungen vornahmen so geschah es lediglich nach quantitativen Gesichtspunkten nach der Schwere der Erkrankung beurteilt nach der Stärke der Gewichtszunahmen.

Eine solche Einteilung so oberflächlich sie auch erscheint hat auch heute noch eine gewisse Berechtigung.

Ein Übergewicht von +20 bis + 30% gegenüber dem Normalgewicht bezeichnen wir als leichte Fettsucht

+30 + 50% als mittelstarke Fettsucht

+50 + 100% als starke Fettsucht

über + 100% als enorme Fettsucht

C VON NOORDE (Z) teilte 1893 die Fettleibigkeit in eine exogene und eine endogene Form ein nachdem KISCH (Z) schon kurz vor ihm die Mastfettsucht als eine Sonderform abtrennte

Unter endogener Fettsucht versteht C VON NOORDE (Z) in Übereinstimmung mit CONHEIM BOUCHARD (Z) F A HOFFMAN KISCH (Z) u s die Fälle in denen auf konstitutioneller Basis eine abnorme Einstellung des Energieverbrauchs vorliegt Eine solche Gruppe gibt es aber sie ist außerordentlich klein Sie beträgt höchstens 2—3% der Gesamtfälle wenn man als Maßstab dafür wie C VON NOORDE es tut eine Erniedrigung des Grundumsatzes annimmt

Der Begriff endogen in dieser scharfen Begrenzung erscheint mir zu eng gefaßt Es scheint mir richtiger zu sein darunter alle solche Fälle zu subsummieren in denen die Nahrungszufuhr nicht größer unter Umständen sogar kleiner ist als in der Norm und Fettvermehrungen nur durch Einsparungen auf der Ausgabenseite der Energiebilanz zustandekommen

Eine rein endogene Fettsucht gibt es aber nicht weil stets der exogene Nahrungsfaktor dabei eine Rolle spielt Es empfiehlt sich daher von einer vorwiegend endogenen Fettsucht zu sprechen In diese Gruppe gehören außer der endogenen konstitutionellen Fettsucht VON NOORDES (Z) im engeren Sinne die meisten Formen von endokriner und cerebraler Fettsucht

Die weitaus größte Zahl der Fettleibigen wurde der exogenen Gruppe zu zurechnen sein Aber auch hier handelt es sich nicht um ein einfaches Rechenexempel sondern stets um die Mitwirkung endogener Faktoren d h um ein Versagen des normalen Regulationsapparates der in der Norm die Konstanz des Körpergewichtes und des Fettbestandes gewährleistet

Es empfiehlt sich daher in diesen Fällen wie ich es schon 1912 tat (GRAE) von einer vorwiegend exogenen Form zu sprechen Sie ist dadurch charakterisiert daß hier die Nahrungszufuhr über dem Normalbedarf liegt

In dieser Fassung fallen auch fast alle Bedenken fort die von verschiedenster Seite wie v BERGMANN (Z) HAGEDORN ■ Mitarb J M WILDER H BERNHARDT FELLINGER (Z) u ■ gegen die VON NOORDESche Einteilung geltend gemacht wurden THANNHAUSER [(Z) 1929] will die Einteilung vorwiegend nach visuellen Eindrücken vornehmen d h nach gewissen Typen Mastfettsucht thyreogenem hypophysärem genitalem Typ usw Dagegen spricht aber m E entscheidend daß zwar gewisse Typen existieren daß sie aber nur in einem kleinen Prozentsatz der einschlägigen Fälle wirklich klar zu erkennen sind und sich scharf voneinander unterscheiden Je hochgradiger die Fettleibigkeit ist um so mehr vermischen sich alle Typen Auch FEUCHTINGER (Z) hat erhebliche Bedenken gegen das starre Schema THANNHAUSERS erhoben

FELLINGERS (Z) Einteilung ist vor allem etiologisch orientiert Er unterscheidet eine Mastfettsucht und eine echte Fettsucht die er wieder in dysregulatorische Formen (konstitutionelle Fettsucht cerebrohypophysäre Fettsucht und andere zentralnervöse Störungen) und primär periphere Formen (endocrine und seltene Formen wie Adipositas dolorosa Lipodystrophie usw) unterteilt GLATZEL der seinerseits sich mit einer reinen Typendarstellung begnügt hat in FELLINGERS Schema mit Recht die Unklarheit des Begriffs Konstitutionell bemängelt FELLINGERS (Z) Einteilung ist auch vorwiegend etiologisch orientiert wo bei er primär und sekundäre diencephalo hypophysäre Formen unterscheidet

Von anderen Einteilungsversuchen sei noch das Schema von McLESTER und ihm sich anschließend von EVANS (Z) und STRANG erwähnt

**A Einfache Fettsucht**

- 1 alimentär (exogene)
- 2 konstitutionell (endogen)

**B Fettsucht in Begleitung anderer Störungen**

- 1 hypophysäre
- 2 genitale
- 3 epirenale
- 4 thyreogene

Unter konstitutioneller Form werden in dieser Einteilung im Gegensatz zu dem in Deutschland üblichen Begriffe solche Fälle zusammengefaßt die durch Anomalien des Appetits und des Sättigungsgefühls gekennzeichnet sind EVANS betont mit Recht daß eine scharfe Grenze zwischen alimentär und konstitutionell in diesem Sinne sich nicht ziehen läßt Bemerkenswert ist in dieser Einteilung von McLESTER daß er keine endokrinen Formen gelten läßt sondern nur Fettsucht in Begleitung endokriner Störungen Es entspricht das der allgemeinen Auffassung fast sämtlicher amerikanischen Kliniker die sich in den letzten Jahrzehnten mit der Genese der Fettsucht beschäftigt haben (Lit bei NEWBURN (Z) sowie RYNEARSON GASTIENAU (Z)) kausalsammenhänge werden gelegentlich LESTER will mit seiner Einteilung zum Ausdruck bringen daß die innersekretorischen Störungen an sich nicht die Adipositas hervorrufen sondern ihr nur durch die meist vorhandenen Änderungen in den energetischen Verhältnissen nach der Einnahmen oder Ausgabenseite Vorschub leisten Die bilanzmäßige Betrachtung läßt zwischen den beiden Hauptgruppen A und B keine sicheren Unterschiede erkennen wie STRANG u EVANS sowie FREYBERG u NEWBURN zeigten Die Bezeichnung endokrine Fettsucht soll nach dieser Auffassung eine Berechtigung nur hinsichtlich der besonderen Art der Fettverteilung besitzen Ich vermag den amerikanischen Autoren nur insofern zu folgen als auch ich annehme daß Insuffizienzen innersekretorischer Drüsen nicht gesetzmäßig zu einer Fettsucht führen Sie tun es in E nur dann wenn gleichzeitig der normale zentralnervöse Regulationsmechanismus versagt

Nach dem gegenwärtigen Stande unser Kenntnis scheint mir folgende Einteilung der Fettsucht die zweckmäßigste zu sein

**A Lokalisierte Fettansammlungen (Lipomatose)**

**B Generalisierte Fettsucht (Adipositas)**

**I vorwiegend exogene Form (Mastfettsucht)**

**II vorwiegend endogene Formen**

**1 dyshormonale Formen**

**a) hypophysäre Formen**

α) Dystrophia adiposogenitalis (M BABINSKI FROLICH)

β) M Cushing

γ) das Morgagni Syndrom

**b) thyreogene Form**

c) genitale Form

d) epirenale Form

e) pankreatogene Form

**■ cerebrale Formen**

a) unkomplizierte Formen

b) LAURENCE MOON BIEDLSche Erkrankung

c) sonstige seltene Formen unklarer Genese (A dolorosa Lipodystrophie lipophile Dystrophie (BANSI) WIPPLEsche Krankheit

### C Die Fettsucht im Kindesalter

Wenn ich die letztere Form als eine Sonderform abtrenne so geschieht es nicht etwa weil die Fettsucht im Kindesalter sich nicht unter die Adipositas der übrigen Formen unterbringen läßt sondern weil hier z.T. besondere Verhältnisse vorliegen die einer Sonderbesprechung bedürfen

Nicht jede Fettsucht läßt sich in eine der Unterabteilungen der 2 Hauptgruppe einreihen aber unter den rund 2000 Fällen meiner Beobachtung ist mir bisher keine begegnet in dem nicht auf Grund sorgfältiger Anamnese und eingehender Stoffwechseluntersuchungen die Entscheidung ob vorwiegend exogen oder vor

wiegend endogen zu treffen gewesen wäre Je hochgradiger die Fettsucht ist um so größer ist die Wahrscheinlichkeit der zweiten Form Theoretisch sind zwar Kombinationen von beiden möglich aber praktisch kommen sie gewöhnlich nur für die ersten Anfänge in Betracht Nur selten wird die Überernährung fortgesetzt wenn die Fettsucht bereits einen hohen Grad erreicht hat



Abb

### d) Klinische Symptomatologie

Die Fettsucht ist ein so charakteristisches Leiden daß jeder sie erkennen kann Ein Blick auf den angekleideten Menschen oder ein Tritt auf die Waage genügen fast immer Nur die Beurteilung der sogenannten relativen Fettsucht kann manchmal Schwierigkeiten machen Fettsucht und Fettlosigkeit — nur die deutsche Sprache hat 2 Ausdrücke — sind wie Morphinismus und Morphinismus synonyme Ausdrücke wenn der erste auch mehr den potentiellen Zustand der letztere den tatsächlichen bezeichnet

Für die Stärke der Adipositas ist maßgebend die Größe des Gewichtes im Verhältnis zur Körperlänge

In der Literatur sind enorme Übergewichte mitgeteilt Den Weltrekord hält wohl auch heute noch der von KISCH u. VON NOORDEN zitierte Fall von WADD mit 490 kg Der heutige dickste Mann der Welt soll nach der Tagespresse der Amerikaner P. E. HUGHES mit etwa 450 kg sein BEARDWOOD beobachtete kürzlich eine Frau mit 303 5 kg Eine gute Abbildung von DANIEL LAMBERT aus Stanford mit 331 kg die ich Prof. WOLF in Cambridge verdanke bringt die Abb. 27

KISCH erwähnt einen Mann von 304 5 kg Das höchste von mir selbst beobachtete Körpergewicht bei einer 1 61 m großen 42jährigen Frau war 195 kg (vgl. Abb. 31 a u. b S. 413) VON NOORDENS schwerster Kranker wog 171 kg bei 1 71 m Größe Heutzutage sind nicht nur in Deutschland Gewichte über 125—150 kg große Seltenheiten geworden weil die Mode so dicke Menschen so perhorresziert daß sie sich außer im Zirkus und auf Jahrmärkten kaum sehen lassen können und daher sich beizeiten in Behandlung geben

## a) Gesamthabitus und Besonderheiten der einzelnen Formen

Wie schon früher (S 401) erwähnt hat man immer wieder gewisse Typen der Fettanordnung herauszuarbeiten versucht die für die einzelnen Formen charakteristisch sein sollen Je stärker die Fettsucht ist um so mehr verschwindet allerdings jede Typisierungsmöglichkeit Deshalb verzichtet B LAUTER überhaupt auf die Annahme besonderer Typen bei der allgemeinen Fettsucht Es gibt aber oft Besonderheiten des körnischen Bildes an innersekretorischen Organen Knochen und Nervensystem

aa) Isolierte Fettanhäufungen  
(Lipomatose)

Unter Lipomatose versteht man eine isolierte oder mehrfache scharf umschriebene Geschwulstbildung von Fettgewebe Die Häufigkeit ihres Vorkommens läßt sich schwer beurteilen weil diese Tumoren wegen ihrer Harmlosigkeit und Beschwerdefreiheit meist nur zum Arzte führen wenn sie besondere Größen erreichen Druckscheinungen machen oder von der Kleidung nicht bedeckte Körperstellen betreffen Es gibt daher nur ältere Angaben über die Beteiligung der Lipome an den von Pathologen oder Chirurgen gefundenen und untersuchten Geschwulsten aber auch diese schwanken sehr (19% bei dem Pathologen BROHL und 10 5% bei dem Chirurgen GURLT)

GÜNTHER dem wir eine ausgezeichnete Monographie über diese Geschwulstbildung auf Grund von 653 eigenen und fremden Beobachtungen verdanken glaubt daß Lipome häufig sind Ich kann das ebensowenig wie GLATZEL (Z) bestätigen Sicher gilt es nicht für etwas größere Tumoren Männer scheinen sehr viel häufiger als Frauen betroffen zu sein nach GÜNTHER 51 mal so oft Das Auftreten erfolgt meist in mittlerem Lebensalter während die ersten Lebensjahre fast ganz frei bleiben

Lipome kommen auch bei Kühen Eseln und Pferden vor wie ich T aus eigener Beobachtung weiß

Das einzelne Lipom kann entweder scharf umschrieben und kugelig sein (*L. circumscriptum*) oder eine mehr diffuse Schwellung mit Fortsätzen in die Nachbarschaft (*L. diffusum* oder *arborescens*) aufweisen Die letztere Form ist nach GÜNTHER die häufigste (51% gegenüber 39% der *circumscripten* und 10% der Mischform) Die Gewächse haben alle Größen vom Hirse Korn bis zur Mannskopfgröße Die solitären Formen haben gewöhnlich die stärkere Ausdehnung Je mehr Einzeltumoren vorhanden sind (es wurden bis zu 215 gezählt [DARBEZ]) desto kleiner pflegen sie zu sein Die Anordnung ist meist symmetrisch Am häufigsten



Abb 28 At pt h F m d L p m r so  
(Lit B l ht g)



sind Hals Nacken und Arme befallen fast nie die fettarmen Rücken von Fingern Händen und Füßen. Bei multiplem Auftreten werden gewöhnlich nur bestimmte Körpergebiete vor allem Hals und Schultern betroffen.

GÜNTHER hat nach Ausdehnung und Beschwerden 4 *Sonderformen* unterschieden: L. simplex atrophicus, gigantica und dolorosa. Ein schönes Beispiel eigener Beobachtung für die atrophische Form bringt Abb. 28 bei einem fünfjährigen Kinde (STRICKER) für die gigantische Form Abb. 29. Letztere ist oft mit partiellem Riesenwuchs kombiniert. Das Fortbestehen der Lipome selbst bei starker Abmagerung zeigt am besten den Geschwulstcharakter dieser Anomalie. Verkleinerungen sind ganz vereinzelt beschrieben, so von PRICHARD u. MAKER BOWLBY.



Abb. 29 Gigantische Form der Lipomatose

Lipomatose und Fettsucht haben nichts miteinander zu tun. Übergänge gibt es nicht, obwohl GLATZEL (Z) das behauptet. Stets läßt sich eine scharfe Grenze ziehen. Beide Leiden kombinieren sich auch nicht häufiger miteinander als es der allgemeinen Wahrscheinlichkeit entspricht. Ich habe meiner Erinnerung nach nie eine Kombination gesehen.

Die Entwicklung der Geschwulste geht meist schleichend, den Kranken unbewußt vor sich, doch gibt es auch ein plotzliches Aufschließen, besonders nach Unfällen (BUCHTERKIRCH BUNKE). Wachstumsstillstände und Großenschwankungen sind verschiedentlich beobachtet (Lit. bei GLATZEL), ganz vereinzelt auch ein totales Verschwinden ohne erkennbaren Grund und ohne gleichzeitige allgemeine Abmagerung.

Selten machen die Lipome Schmerzen, z. T. wohl durch Druck auf die Nachbarschaft, z. T. besteht auch Druckempfindlichkeit der Tumoren selbst.

Die Lipome betreffen im allgemeinen nur die Haut, doch gibt es auch solche im Abdomen. TENNER hat in Amerika erst kürzlich wieder

einen derartigen Fall beschrieben. Überwiegend sind es kleine submuköse Darmlipome (DIDIER WEISFUA) aber es kann auch zu großen retroperitonealen Tumoren kommen.

Eine Sonderform ist die intestinale Lipodystrophie von WIPPLE, die vorwiegend bei Männern zur Ablagerung von Fett und Fettsäurekristallen im Darm und Mesenterialgewebe führt und mit heftigen kolikartigen Schmerzen, Fettstühlen mit grampositiven Bacillen im Stuhl, Arthritis und schließlich tödlicher Kachexie einhergeht (Lit. und eigene Beobachtungen bei JONES PAULLEY HENDRY u. Mitarb. J. DE PEMBERTON u. Mitarb. sowie A. BASSLER). Vier neue Fälle teilten kürzlich (1955) PINTO u. TEVLAK mit. Histologisch fanden sich sudannegative Makrophagen in der Tunica von Dünndarm und Mesenterium in 50% periphere Lymphadenopathie.

Ganz vereinzelt sind auch Lipome an Pericard, Dura und Kleinhirnbrückenwinkeln und Zunge beschrieben.

Die Diagnose des Lipoms ist meist leicht abgesehen von den kaum diagnostizierbaren Abdominaltumoren. Die Metastasen maligner Geschwulste und Gummata

sind meist harter und unsymmetrisch. Das gleiche gilt für das Atherom und Fibrome (VON RECKLINGHAUSEN'sche Krankheit).

*Pathologisch anatomisch* gehören die Lipome zu den gutartigen Geschwulsten. Sie sitzen durch eine Kapsel abgegrenzt meist subcutan oder intramuskulär selbst submuskulös subserös oder retroperitoneal. Histologisch enthalten sie junge in differente Bindegewebszellen (Lipoblasten) die durch Fettsammlungen zu großen Fettzellen werden. Das Wachstum geschieht von innen heraus nicht durch Einbeziehung der Umgebung. Merkwürdigerweise sollen oft keine Blutgefäße vorhanden sein. Die Existenz von Nervenfasern ist umstritten [Lit. bei CLATZFL(Z)]. BORST hat als besondere z. T. durch sekundäre Veränderungen z. T. durch andere Gewebe bedingte Mischformen wie Lipofibrosarcom telangiectaticum cavernosum sowie verkalkte und verknocherte Lipome unterschieden. Ganz vereinzelt kommen auch sogenannte heterotopische nicht aus autochthonem Fettgewebe entstandene Lipome in Gelenken, Meningen, Mamma, Abdominalorganen, Thymus und Knochenmark vor. Fast stets handelt es sich dann um Mischgeschwülste.

Eine Erkrankung anderer Organe durch die gewöhnliche Lipomatose findet nie statt.

*Chemisch* ist das Lipomfett von dem Fett des normalen Fettgewebes nicht zu unterscheiden. Auch soll der Lipasegehalt der gleiche sein (WELLS), jedoch soll das Lipomfett durch die Lipase nicht verändert werden. Hier sind noch manche Fragen zu klären.

Das gleiche gilt erst recht wie bei allen Tumoren für die *Pathogenese*. Zwar hat es an Hypothesen wie Konstitutionsanomalie, entzündlichen und infektiösen Prozessen, Stauungszuständen im Unterhautgewebe, Verminderung des Gewebedruckes, Nerveneinflüssen selbst Alkoholismus, demnach GUNTHER bei Lipomatosen sehr häufig ist, nicht gefehlt, keine ist irgendwie befriedigend.

Sicher scheint mir im Hinblick auf den schon erwähnten Fall von BECHTEREIKIRCH-BUNKE und ähnliche Beobachtungen der Einfluß von Traumen mit Schädigungen des Rückenmarks, aber sicher sind das so große Seltenheiten, daß sie für die Genese, wenn überhaupt im allgemeinen kaum in Betracht kommen dürften.

### β) Die generalisierte Fettsucht (Adipositas)

Während es sich bei den Lipomen um lokalisierte echte Tumoren handelt, ist die Fettsucht eine allgemeine Stoffwechselerkrankung, die zu einer generalisierten Zunahme des Fettgewebes führt. Sie ist da am stärksten ausgesprochen, wo die Fettschicht schon normalerweise am dicksten ist. Auf die großen individuellen Unterschiede, die in dieser Richtung schon beim Gesunden bestehen, wurde schon S. 401 hingewiesen.

Nervöse und innersekretorische Einflüsse, vielleicht auch noch unbekannte Gestaltungsfaktoren, kommen hinzu.

Die pathologische Zunahme des Fettgewebes bei der Adipositas geht anscheinend in der Weise vor sich, daß besondere Bindegewebesepithelzellen fetttröpfchen aufnehmen und damit zu Fettzellen werden. Der Vorgang ist im Prinzip der gleiche wie im embryonalen Leben und bei den Lipomen. Daneben nimmt auch der Fettgehalt der schon vorhandenen zu.



Abb. 30. Massive Lipomatose (Lipomatose) bei einem 40-jährigen Mann. Die Abbildung zeigt die Rückansicht des Patienten, bei der die enorme, runde, fettige Wucherung auf dem Rücken und den Hüften deutlich zu sehen ist. Die Beschriftung rechts neben der Abbildung lautet: 'Abb. 30. Massive Lipomatose (Lipomatose) bei einem 40-jährigen Mann. Die Abbildung zeigt die Rückansicht des Patienten, bei der die enorme, runde, fettige Wucherung auf dem Rücken und den Hüften deutlich zu sehen ist.' (Note: The caption text is partially obscured and appears to be a mix of German and possibly a different script or a very poor scan of the original text. The visible text includes 'Abb. 30. Massive Lipomatose (Lipomatose) bei einem 40-jährigen Mann. Die Abbildung zeigt die Rückansicht des Patienten, bei der die enorme, runde, fettige Wucherung auf dem Rücken und den Hüften deutlich zu sehen ist.')

# 1 Die vorwiegend exogene Form (Überernährungs oder Mastfettsucht)

Wie schon erwähnt kommt sie dadurch zustande daß die Nahrungsaufnahme größer ist als in der Norm unter sonst gleichen Verhältnissen. Dazu gesellt sich als endogener Faktor die Insuffizienz der zentralnervösen Regulation die beim Gesunden bis zu einem gewissen Grade Ausgleich schafft und das Entstehen einer Fettsucht verhindert.

Gibt es einen für diese Form charakteristischen Typus der Fetthanhaufung der es gestattet *prima vista* ganz unabhängig von jeder Anamnese die Diagnose einer Mastfettsucht zu stellen? THANVHAUSER (2) behauptet es. Er sieht das Charakteristische dieser Form darin daß der Stamm und der Bauch und ganz besonders die Magengrube der Pucken und das Genick die bevorzugtesten Stellen des Fettansatzes sind. Die Extremitäten bleiben relativ frei. Wenn sie befallen sind ist das Fett gleichmäßig auf die ganze Extremität verteilt. Es kommt ein Typ zustande den man mit dem Namen Falstaff Typ bezeichnen könnte. Dieser dicke Puff auf relativ dünnen Beinen findet sich hauptsächlich bei Landwirten, Bauern, Metzgern und Gastwirten. THANVHAUSER (4) bringt dafür ein paar typische Bilder von denen eines Abb. 30 wiedergegeben sei.

Es unterliegt keinem Zweifel daß dieser Falstaff Typ bei der Mastfettsucht vorkommt und vor allem bei den genannten Berufen häufig ist. Aber Überernährungsfettleibigkeit findet sich auch außerhalb dieser Gewerbe und vor allem auch bei Frauen. Hier liegen die Verhältnisse wesentlich anders wie THANVHAUSER (2) auch selbst angibt. Auch die normale Fettverteilung ist hier anders. Wir sehen daher bei der Adipositas der Frauen vor allem Gesäß, Oberschenkel, Brust und Oberarme betroffen während ein Speckhaken sehr selten ist.

## 2 Die vorwiegend endogene Fettsucht

Sie tritt an Häufigkeit gegenüber der Mastfettsucht weit zurück und ist therapeutisch viel schwerer zu beeinflussen. Wir sahen das am besten in den Hungerjahren und nach den 2 verlorenen Weltkriegen. Die Mastfettsucht war weitgehend geschwunden selbst im Lebensmittelgewerbe und auf dem Lande. Geblieben war die nur relativ kleine Zahl endogen Fettsüchtiger. Es ist das verständlich denn wie schon besprochen liegt hier der Schwerpunkt der Bilanzstörung in den Einsparungen auf der Ausgabenseite bei normaler oder sogar herabgesetzter Nahrungszufuhr.

Je hochgradiger die Fettsucht um so wahrscheinlicher die endogene Genese wenn es auch oft schwer oder sogar unmöglich ist sie im einzelnen zu rubrizieren.

Ein typisches Beispiel dafür bieten die Abb. 31 a u. 31 b von der stärksten endogenen Form der Fettsucht die mir begegnet ist. Die gewaltigen Fettansammlungen bei dieser 42-jährigen Frau die ich lange beobachtete und die bei dem Höchstgewicht von 190 kg sogar noch ein Kind bekam betrafen vor allem die untere Körperhälfte. Die Gesäßgegend war monströs. Es war einer der Fälle in denen der spottische Volksmund übertrieben sagt man ist mude wenn man einmal herumläuft.

Auch die Oberschenkel sind enorm dick. an den Unterschenkeln nimmt die abnorme Fettschicht ab um oberhalb der Knochel abzuschließen. Die leider nicht entblößten Füße waren ebenso fein und schmal wie die Hände. Das Bauchfetting wie eine z. T. gefaltete dicke Riesenschurze bis fast zum Knie herunter. Ähnliches galt auch für die Brust und Mammafett. Während die Schultern und Oberarme noch außerordentlich dick sind nehmen die Polster nach der Peripherie immer mehr ab und lassen die feinen zarten kleinen Hände ganz frei. Gar nicht

betroffen waren ferner Hals und das feine leider auf dringenden Wunsch der Kranken nicht entblößte Gesicht

*Die dyshormonalen Formen* In diese Gruppe gehören solche Fälle bei denen Veränderungen an den innersekretorischen Drüsen nachgewiesen oder mindestens sehr wahrscheinlich sind Es soll damit nicht behauptet werden daß solche Störungen die alleinige Ursache der Fettsucht sind Im Gegenteil Stets liegt gleichzeitig eine relative Übernahrung also ein exogener Faktor vor und ferner



Abb 31 ■ Ho hg rad g d g F it ht a s ite v i ht ö R d k it (El n D ba l i u g)

ein Versagen der zentralen Fettstoffwechselregulation zum mindesten in dem Sinne daß sie die Inkretinomale nicht zu kompensieren vermag Da es nicht im Rahmen dieses Buches liegt die folgenden Einzelformen dyshormonaler Fettsucht eingehend zu schildern sei auf die Lehrbücher und Handbuchsartikel der inneren Sekretion von FALTA (Z) ZONDEK (Z) BAUER (Z) JORES (Z) MARX (Z) WILLIAMS sowie die einschlägigen Kapitel in der Clinical Endocrinology von SOSKIN (Z) u a verwiesen An dieser Stelle sollen nur der Gesamthabitus der Fettsucht und Besonderheiten des sonstigen klinischen Bildes zur Darstellung kommen

*Die hypophysäre Fettsucht* Das ontogenetisch erheblich ältere Zwischenhirn in dem sich in der aufsteigenden Tierreihe die zentralen Regulationszentren für den Stoffwechsel entwickeln und der weit jüngere Hypophysenvorderlappen der von der Mundhöhle sich einstulpt sind anatomisch und weitgehend wohl auch funktionell so eng miteinander verknüpft daß man immer wieder von einer diencephalo

hypophysären Einheit gesprochen hat. Tatsächlich ist es für viele normale und pathologische Stoffwechselvorgänge kaum möglich zu entscheiden, was auf das Konto des Zwischenhirns und was auf Konto des Hypophysenvorderlappens zu setzen ist. Trotzdem sprechen viele experimentelle und klinische Beobachtungen gerade bei der Fettsucht dafür, daß für die Regulationen des Zwischenhirns die übergeordnete Stelle und die Hypophyse nur das wichtigste Vollzugsorgan ist, das seinerseits wieder den meisten Inkretdrüsen übergeordnet ist.

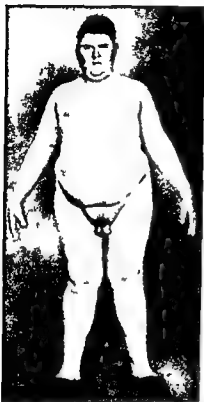


Abb 3 A. Jahre 1 0 m 1 4 kg Dystrophia adiposogenitalis congenitale. Loeser, 1910. C. 1. — 0. Spec. dyn. Ew. (Qu.) kung. n. mal. Z. k. belast. g. 3 malig. t. Bl. t. uekeran. t. g. b. Del. stu. g. h. line. Nachschank. g. T. ak. v. resu. h. Bl. sungestört. Fin. chik. kung. de. h. ntr. tlo. b. eit. (N. h. Marx).

Daneben gibt es aber auch primäre Erkrankungen des Hypophysenvorderlappens, die höchstens sekundär das Zwischenhirn in Mitleidenschaft ziehen. Hinsichtlich der Fettsucht sind es die Dystrophia adiposogenitalis (M. BABINSKI-FRÖHLICH), die CUSHINGSche Krankheit und das MORGAGNI-Syndrom.

Die Dystrophia adiposogenitalis. Unabhängig voneinander und kurz hintereinander haben M. J. BABINSKI und FRÖHLICH diese Krankheit, die ihren Namen 1906 durch BARTELSMANN erhielt, zuerst beschrieben, nachdem schon aus älterer Zeit eine einschlägige Beobachtung von MOHR (1841) über hochgradige Fettsucht bei cystischem Hypophysentumor vorlag.

II. MARX (Z) führt in seiner ausgezeichneten Darstellung der Inneren Sekretion (1941) die wichtigsten Stellen aus der Beschreibung des ersten genau beobachteten Falles von M. J. BABINSKI (1900) an.

1901 veröffentlichte FRÖHLICH in Wien ohne Kenntnis der französischen Arbeit eine ganz ähnliche Krankengeschichte.

Die Krankheit betrifft meist Kinder im Pubertätsalter, selten die späteren Dezentennien.

Der allgemeine Habitus wird sehr gut durch die folgende Abbildung von MARX bei einem jungen Manne von 22 Jahren mit den

zur Beteiligung notwendigen Angaben illustriert.

Die Fettablagerungen betreffen vor allem Bauch, Hüften, Schamgegend, Gesäß, Oberschenkel und Brust. Oft bildet sich am Bauche eine Fettschurze. Die Körpergestaltung beim Knaben und Manne nimmt feminine Formen an, beim Mädchen und der Frau ähneln sie dem Typus der Schwangerschaft oder der Kastrationsfettsucht. Hände und Füße bleiben fast immer frei. Manchmal entwickelt sich bei der Frau ein Puppengesicht, worauf vor allem THANNHAUSER (Z) hinweist. Das Hauptcharakteristikum der Erkrankung außer der Fettsucht ist die genitale Atrophie. Beim Knaben und jungen Manne ist sie gewöhnlich schon an der Verkümmernng des Penis zu sehen und an der Kleinheit der Hoden zu fühlen. Oft unterbleibt der Descensus testiculorum. Bei Mädchen und jungen Frauen läßt sich eine Verkleinerung der äußeren und inneren Genitalien gleichfalls leicht feststellen. Entsprechend sind Libido, Potenz und Fertilität gestört. Manchmal bestehen auch abgesehen von den seltenen cerebralen Erscheinungen psychische

Veränderungen (Indolenz und Pesignation) v. FRANKL HOCHWART hat geradezu von einer „hypophysären Stimmung“ gesprochen. Selbst schizophrene und epileptische Zustände sind vereinzelt beschrieben worden.

Kombinationen mit anderen hypophysären Störungen wie hypophysärem Hochwuchs oder Zwergwuchs und selbst ausgesprochene Akromegalie kommen vereinzelt vor.

Der Grundumsatz ist meist normal z. T. aber bis zu  $-30\%$  gesenkt; die spezifisch dynamische Wirkung ist oft vermindert und kann ganz fehlen.

Die Kohlenhydrattoleranz ist oft erhöht, der Blutzucker erniedrigt. Extrem selten ist Kombination mit Diabetes.

MARX (Z) unterscheidet eine gutartige und eine bösartige Form der Dysmorphie ohne dafür scharfere Kriterien anzugeben. Die viel seltener echte bösartige Form soll sich vor allem gegen Ende der Pubertät und bei Erwachsenen entwickeln. Meist sind auch cerebrale Veränderungen dabei. Im Gegensatz dazu entwickelt sich die benigne Form in der Regel in der Pubertät, besonders bei Knaben, und läßt meist cerebrale Züge vermissen. Ganz abortive Formen kommen manchmal nach Infektionen, vor allem nach Cholera, Grippe, Schwangerschaft usw., vor, doch ist es oft schwer, ihren hypophysären Charakter zu erweisen.

Nach HANHART soll die Krankheit einen recessiven Erbgang haben.

Die pathologisch-anatomischen Befunde sind außerordentlich mannigfaltig. Nur in wenigen Fällen (Lit. bei BERBLINGER) sind isolierte anatomische Veränderungen im Hypophysenvorderlappen festgestellt, meistens im Sinne von Adenomen. Daneben gibt es auch Befunde über Zerstörungen des Hinterlappens und isolierte Veränderungen im Zwischenhirn. Meist aber handelt es sich dann um mehr diffuse Erkrankungen wie Enzephalitis, Basalmeningitis, Hydrocephalus, muskuläre Störungen oder Tumoren, ohne daß es gelingt, anatomische Parallelen zu bestimmten klinischen Bildern nachzuweisen.

Morbus Cushing 1909 beschrieb H. CUSHING in Boston ein lokalisiert hypophysäres Krankheitsbild unter dem Namen basophiler Hyperpituitarismus; das sind die Hauptsymptome: Fettsucht, Striae, Hypertonie, Genitalstörungen und Osteoporose, gekennzeichnet ist.

Schon vorher waren von verschiedenen Autoren (Lit. bei MARX (Z)) unter den verschiedensten Namen Einzelfälle beschrieben, die in dieses Gebiet gehören. Heute wird der Morbus Cushing unter den Nebennierenerkrankungen als Hypercorticoidismus abgehandelt. So tut es auch JOREY (Z) in seiner neuesten, ausgezeichneten Handbuchdarstellung (1955).

Auch hier muß ich mich beschränken auf die Besprechung der Stoffwechselverhältnisse.

Die relativ seltene Erkrankung von der MALOUZZI VALORI bis 193, 167, PLÖTZ u. Mitarb. (1952) 222 z. T. auch anatomisch untersuchte Fälle zusammenstellen, betrifft mit etwa  $70\%$  das weibliche Geschlecht und tritt in der Regel zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr auf. Fälle vor dem 10. und nach dem 50. Lebensjahr sind große Paritäten.

Das Aussehen der Kranken wird beherrscht von einer meist nur mäßigen, manchmal im Gewicht kaum sich markierenden Fettsucht eigener Prägung, die nie fehlt. Das stärkste Übergewicht mit 151 kg verzeichnete PARKOV [zit. bei MARX (Z)]. Hier handelte es sich offenbar um die nicht ganz seltene Kombination mit Mastfettsucht.

Charakteristisch ist das *Vollmondgesicht* infolge Fettansatz an Kopf, Wangen und Kinn und der *Buffeltyp* infolge großer Fettpolster an Hals und Schultern. Groß sind auch die Fettmengen am Pumpf in den Achselhöhlen, an den Mammæ und am Bauche. Die fast nie fehlende Auftreibung des Leibes ist z. T. auch durch

Meteorismus bedingt. Zu dieser Leibesfülle bilden die ganz normalen oder sogar oft sehr mageren Gliedmaßen vor allem die Beine einen starken Kontrast. Das Gesamtbild hat zweifellos worauf auch THANNHAUSER (Z) aufmerksam gemacht hat eine große Ähnlichkeit mit dem der Mastfettsucht. Bei der kindlichen Form besteht manches Mal eher der Typus der *Dystrophia adiposa genitalis* (GOTTLIEB). Die Entwicklung der Fettsucht kann manchmal außerordentlich rasch vor sich gehen mit einer Gewichtszunahme von 12—15 kg in 14 Tagen (vgl. z. B. HUBLER u. ILIAR). Es ist selbstverständlich, daß eine solche zum größten Teil durch Wasserretention bedingt ist. FEUCHTIGER hat auf Grund von Beobachtungen der *Adonnenbruch Klinik* einen besonderen Prager Typus als obere symptomatische und latente Form des *M. Cushing* aufgestellt, charakterisiert vor allem durch pathologische Schlafsucht. Sie dürfte wohl weitgehend identisch mit der polyglobulisch malkoleptischen Form von GÜNTHER sein.

Die meisten rotviolett gefärbten *Striae* befinden sich meist an den unteren und seitlichen Bruchpartien, aber auch Hüften, Oberschenkel, Cesaß und Brüste können betroffen sein. Sehr selten kommen sie an Schulter, Achselhöhlen und Armen vor. Sie entstehen ebenso wie bei der schwangeren Frau dadurch, daß es infolge starker Hautspannung im Unterhautzellgewebe zu Distasen kommt mit Erweiterung der tiefen Hautpapillen und der subpapillären Venengeflechte. Vereinzelt treten dadurch auch feine Blutungen auf. Übrigens sind diese *Striae* nicht unbedingt charakteristisch für diese Form der Fettsucht. Ich sah sie vereinzelt auch bei jeder anderen Form von Fettsucht, auch bei Männern. Richtig ist nur, daß sie bei der Cushing'schen Krankheit besonders häufig sind. Ob sie hypophysär bedingt sind, scheint mir auch darum zweifelhaft, weil HORVECK sie auch durch Carotin erzeugen konnte. An dem Zustandekommen des manchmal sehr roten Larbentons konnte auch die in etwa 30% der Fälle bestehende Polyglobulie beteiligt sein.

Charakteristisch sind die Veränderungen in der Genitalphäre, besonders hinsichtlich der sekundären Geschlechtscharaktere. Frauen neigen zu Virilismus und Hirsutismus, Männer zu femininem Habitus, selbst Milchsekretion und Stimmenerhöhung sind beobachtet worden.

Im Fettstoffwechsel ist bemerkenswert die anscheinend nie fehlende Hypercholesterinämie mit Werten von 180—300 mg % maximal sogar 741 mg % (GAMSA). Auch Phosphatide, Fettsäuren und Neutralfette erfahren Erhöhungen. Fettbelastungen steigern sie im Gegensatz zur Norm in der Regel nicht weiter. Die Genese und Bedeutung dieser Zunahme ist noch unklar. VESTPHAL ist geneigt, sie auf sekundäre Nebenniereneinflüsse zu beziehen, was sehr wohl möglich, aber noch nicht bewiesen ist. Während CUSHING (Z) selbst die Entstehung der Fettsucht auf Hypophysenvorderlappenveränderungen (Vermehrung der basophilen Zellen) zurückführte, wird sie heute meist unter den Nebennierenrindenerkrankungen (als Hypercorticoisidismus) abgehandelt (vgl. z. B. die neueste Darstellung von JONES (Z)), da Hypophysenveränderungen nur in höchstens 60% gefunden werden. Immerhin ist die Beobachtung von BÜCHNER und MÜLLER von Interesse, in der bei Magersucht gerade die basophilen Zellen in besonders hohem Grade geschwunden sind.

Die Angaben über den Grundumsatz gehen sehr auseinander. Meist ist er wie in unseren eigenen Beobachtungen normal oder etwas gesenkt, doch sind ganz vereinzelt auch Erhöhungen trotz beträchtlicher Fettsucht beschrieben. Dann aber lagen gewöhnlich Komplikationen mit hohem Blutdruck, Herzinsuffizienzen oder Nierenleiden vor, also Faktoren, die ihrerseits den Grundumsatz in die Höhe treiben. Der unkomplizierte *M. Cushing* führt an sich anscheinend zu keiner Steigerung.

Der *Blut zucker* ist meist erhöht doch soll auf den kohlenhydratstoffwechsel bei dieser Krankheit erst bei der Besprechung des Diabetes mit dem sie sich häufig kombiniert eingegangen werden Charakteristisch ist die enorme Überproduktion von Nebennierenrindensteroiden vom Typ der 11 Oxysteroiden die auch vermindert im Harn ausgeschieden werden [Lit bei A. JONES (Z) 1955] Charakteristisch ist auch die fast stets negative N Bilanz (ALBRIGHT)

Die *Prognose* dieser Form von Fettsucht ist ausgesprochen schlecht 70% der Kranken sterben in den ersten 5 Jahren je stärker die Symptome der Gesamt krankheit ausgeprägt sind um so früher Selten kommt es zu Remissionen Pontgenbestrahlung wirkt manchmal besonders auf den Gesamtaspekt erstaunlich aber fast immer nur vorübergehend und nicht sicher überhaupt lebens verlängernd Wirkliche Heilungen sind nur ganz ausnahmsweise beschrieben so von REGNIER HANSEN und PLOTZ (dort Lit)

Haupttodesursachen sind Apoplexien Herzinsuffizienzen und Uramie daneben natürlich auch Sekundärinfektionen zu denen diese Kranken sehr neigen

*Pathologisch-anatomisch* ist charakteristisch die Zunahme der basophilen Zellen im Hypophysenvorderlappen Unter den 57 Fällen in der Zusammenstellung von MALAGUZZI VALORI wurde 49mal ein basophiles Adenom und 21mal ein Hypophysenadenom oder Hypophysentumor gefunden Auch bösartige und Misch tumoren können vorkommen An der Nebennierenrinde finden sich in 58 von 70 Fällen Hypertrophien z T mit kleinen Adenomen (PLOTZ u Mitarb)

Hinsichtlich weiterer anatomischer Befunde bei solchen Kranken und ihre Diskussion sei auf H. MARX (Z) und A. JONES (Z) verwiesen

In das Gebiet des M CUSHING gehören mit größter Wahrscheinlichkeit auch 2 weitere Krankheitsbilder die mit anderen Namen belegt sind die *osteoporotische Fettsucht* von ASKANAZY und die *cerebrale Polyglobulie* von GÜNTHER

ASKANAZY beschrieb Ende des vorigen Jahrhunderts unter der Bezeichnung *Osteoporotische Fettsucht* einen eigenartigen Fall von Fettsucht der mit besonders schwerer Osteoporose die zu Spontanfrakturen und dadurch bedingten Fettleibigkeiten geführt hatte vergesellschaftet war Über 3 weitere ließ er 1933 durch RUTISHAUSER berichten Diese Arbeit führt bereits den Untertitel Pituitary Basophilism Tat ähnlich fanden sich im Hypophysenvorderlappen entweder basophile Adenome oder basophile Hypertrophien oder eine diffuse Vermehrung der basophilen Zellen neben Hypertrophie der Nebennieren Atrophie von Ovarien und Schilddrüsen und Lipomatose der Epithelkörperchen also die typischen Befunde wie beim M CUSHING Auch die nicht sehr ausführlichen Krankengeschichten sprechen ganz in diesem Sinne Ungewöhnlich war nur die Stärke der Osteoporose und ihrer Folgeerscheinungen doch berechtigt das in E nicht zur Abtrennung einer Sonderform

Ähnlich liegen die Dinge bei der cerebralen Polyglobulie von GÜNTHER und ähnlichen Fällen von NATHAN HOFF SALUS MUNZER SPITZ u a [Lit bei MARX (Z) FELLINGER (Z) und JONES (Z)] Der Name ist sehr wenig glücklich gewählt und irreführend denn führend sind nicht die Polyglobulie sondern die Fettsucht und die endokrinen Veränderungen wie Basophilie des Hypophysenvorderlappens Nebennierenrindenhypertrophie sowie Lipomatose der Epithelkörperchen Das klinische Bild der Fettaufbauten entspricht auch am ehesten dem des M CUSHING Die Polyglobulie kann allerdings besonders hohe Werte aufweisen bei GÜNTHERs Kranken 8 54 Millionen und 1% Hb Ungewöhnlich und atypisch sind nur die mit Pspirationsstörungen verbundenen paroxysmalen narcoleptischen Schlafzustände die nicht als echte Narkolepsie mit Tonusverlust aufgefaßt werden GÜNTHER weist an der Hand von Angaben besonders aus der französischen Literatur darauf hin daß starke Adipositas sich oftens mit Narko



primär essentielle thyreogene Fettsucht gibt von der neueren amerikanischen Klinik [it bei NEWBURGH (Z) sowie RYERSON GASTINZAU (Z)] wird sie fast allgemein abgelehnt

**Die genitale Fettsucht [Klimakterische Kastrations Maiden fettsucht]** Es kann wohl keinem Zweifel unterliegen daß unter den vorwiegend endogenen Fettsuchtformen die genitale d. h. die durch Fortfall oder Insuffizienz der Keimdrüsen bedingte oder jedenfalls mit ihr verbundenen Form die weitaus häufigste ist. Sicher gilt das für die Frau. Wir sehen hier wohl mit Recht in dem Verlust der inneren Sekretion der Keimdrüsen einen maßgebenden Faktor, müssen uns aber darüber klar sein, daß jeder Defekt im Endocrinium niemals isoliert bleibt, sondern stets Reaktionen in anderen Inkretdrüsen hervorruft, die ihrerseits wieder Einflüsse ausüben und das Krankheitsbild gestalten können (vgl. darüber auch MEYER). Besonders gilt das für den Hypophysenvorderlappen. Sie können weitgehende Kompensationen schaffen oder auch ihrerseits insuffizient werden. Solange wir noch nicht über genügend exakte Methoden verfügen, um die Inkrete im Blute quantitativ zu bestimmen, vermögen wir noch nicht polyglanduläre Abweichungen von der Norm festzustellen. Nur beim Thyroxin und Insulin ist das heute in gewissem Umfang möglich, aber bisher ist davon im W für die Analyse der Fettsucht noch kein genügender Gebrauch gemacht worden. Fast jede Frau, die ins Klimakterium kommt, zeigt in diesen Jahren eine gewisse Tendenz zum Fettansatz. Ausfall der Keimdrüsen führt aber keineswegs immer zu einer Fettsucht. Auf die gegensätzlichen Ergebnisse der experimentellen Forschungen wurde schon früher hingewiesen.

Sehr interessant sind in diesem Zusammenhange die umfassenden Untersuchungen von G. A. WAGNER an 500 meist strahlenkastrierten Frauen. Von diesen hatten nur 200 ein Jahr nach dem Eingriff mehr als 5 kg zugenommen, nur in 5% der Fälle kam es zu Gewichtszunahmen von 20–40 kg. 150 änderten ihr Gewicht überhaupt nicht, 50 nahmen sogar ab. Ein sicherer Parallelismus zwischen Gewichtszunahme und Schwere der klimakterischen Ausfallerscheinungen konnte nicht festgestellt werden.

Im ganzen neigen jüngere Frauen nach Kastration mehr zum Fettansatz als ältere.

Auch die *Graviditas* mit ihrem Sistieren der Keimdrüsenaktivität führt keinesfalls regelmäßig zu einem Gewichtsgewinne, der weit über das Gewicht des Fetus hinausgeht.

Auch bei männlichen Kastraten und bei Eunuchen kommt es immer nur in einem kleinen Teil der Fälle zur Entwicklung einer Fettleibigkeit.

Die Insuffizienz oder der Fortfall der Keimdrüsen schafft also nur eine Disposition zum Entstehen einer Fettsucht, und es hängt von anderen Faktoren ab, ob die Disposition zur Krankheit wird. Maßgebend sind dafür wohl Überernährung, Verhalten der zentralnervösen Regulationsapparate und Funktion der anderen Inkretdrüsen.

Vorläufig sind wir noch nicht in der Lage, das näher zu analysieren.

Der *Gesamthabitus* der primär genitalen Fettsucht ist dadurch charakterisiert, daß der Mann feminine, die Frau maskuline Züge bekommt.

In beiden Fällen finden sich die Hauptmassen des Fettes am Bauche und am Beckengürtel, ferner an den Oberschenkeln, an denen sich oft an der Innenseite Fettwulste entwickeln. Die männliche Brust nimmt weibliche Formen an, die weibliche wird gar nicht oder nur wenig durch. Manchmal, meist nur in sehr hoch gradigen Fällen, sind auch der Schultergürtel und die Oberarme beteiligt. Nacken, Gesicht, Hände und Füße bleiben in unkomplizierten Fällen fast immer frei.

2 Abbildungen aus THANNHAUSERS (Z) Lehrbuch (Abb 34 u 35) illustrieren die charakteristischen Verhältnisse sehr gut

Bemerkenswert ist worauf TELLINGER (Z) hinweist daß bei einer im prä klimakterischen Stadium entstandenen Fettsucht die Menstruation wieder einsetzen kann wenn die Adipositas erfolgreich behandelt wird Merkwürdig ist ferner daß sexuelle Frühreife bei jungen Mädchen sehr oft zu starkem Fettansatz führt obwohl in solchen Fällen die Keimdrüsentätigkeit gewiß nicht herabgesetzt ist



Abb 34 G rital F tt ht b m M n  
( h THANNHAUSER)



Abb 35 G rital F tt ht b m M n  
( h THANNHAUSER)

Alle derartigen Fälle zeigen wie außerordentlich kompliziert die Beziehungen zwischen Fettsucht und Keimdrüsenfunktion sind

Ins Gebiet der genitalen Fettsucht gehört wahrscheinlich auch die sogenannte Maidenfettsucht von Angehörigen des früheren weiblichen Arbeitsdienstes Es ist eine bekannte Tatsache die mir immer wieder von Leiterinnen großer weiblicher Arbeitsdienstlager bestätigt wurde daß rund 50% der Insassen ihre Periode verlor Die Gründe dafür sind nicht ganz durchsichtig Wahrscheinlich handelt es sich um das Zusammentreffen von starker meist ungewohnter körperlicher Arbeit mit sehr kohlenhydratreicher Kost und einer weitgehenden körperlichen und seelischen Umstellung Von diesen etwa 50% amenorrhoeischen Mädchen und Frauen wurde ein gewisser Prozentsatz etwa 10—20% fettleibig Sie gingen auf wie die Dampf nudeln Nur selten gingen die Übergewichte über 20—30% hinaus und fast immer verschwand die Fettsucht ganz oder zum größten Teil wenn die Periode nach

atrophische Veränderungen selbst Tumoren an Schilddrüse Hypophyse und Keimdrüsen. Die wenigen vorliegenden Sektionen die z. T. überhaupt keine Veränderungen feststellten verbieten vorläufig eine Beurteilung der Befunde. Das Fettgewebe selbst zeigt normale histologische Verhältnisse, nur die Fettgewebsnerven können neuritische und perivascularäre Infiltrationen aufweisen [DERCUM BURR u. BALLEE TALTA (Z) u. a.]. Sogar Degenerationen der GOLLSchen Stränge und Hirnveränderungen sind vereinzelt gefunden worden.

Die pathogenetische Beurteilung des Krankheitsbildes ist vorläufig sehr schwierig, da so gut wie alle pathologischen Befunde inconstant sind. In leichten Fällen sieht das Krankheitsbild wie eine druckschmerzhaft gewöhnliche Fettsucht aus. In anderen Fällen konnte man an eine atypische Neurofibromatose (v. RECKLINGHAUSEN) denken. THANNHAUSER (Z) erkennt ein selbständiges Krankheitsbild auf Grund der leichten Fälle überhaupt nicht an. Im Hinblick auf die schweren Fälle scheint mir das aber zu weit gegangen zu sein.

Ebenso wenig kann ich TALTA (Z) zustimmen, wenn er von einer Trophoneurose spricht und eine Insuffizienz der Schilddrüse genetisch in den Vordergrund stellt.

Bei der Seltenheit der Erkrankung und der Sparlichkeit der Sektionsbefunde sind wir vorläufig noch nicht in der Lage, die Pathogenese zu klären. Es scheint mir daher vor allem auch im Hinblick auf die Symptomatologie vorläufig am richtigen, die Adipositas dolorosa ihrer Sonderstellung zu belassen.

**Lipophile Dystrophia / Mangelfettsucht** von BANSI. Schon nach der hochgradigen Unterernährung des ersten Weltkrieges war es auffallend, daß manche Menschen bei nur mäßiger Besserung der Ernährungsverhältnisse relativ rasch an Gewicht zunahmten und daß sich eine Fettsucht entwickelte und zwar auch bei solchen Menschen, die früher nicht fettsuchtig gewesen waren und immer noch unterernährt waren. Wir sehen nach der Währungsreform (1948) und nach der Steigerung der Calorienzufuhr auf 1800—1900 Cal für den Normalverbraucher vereinzelt wieder das gleiche.

Solche und ähnliche sehr viel eindrucksvollere Beobachtungen, die er in dem mit Nahrung besonders schlecht versorgten Hamburg und bei Rußlandheimkehrern mit Ödemkrankheit sammeln konnte, veranlaßte 1947 BANSI das Krankheitsbild der Mangelfettsucht (lipophile Form der Dystrophie) aufzustellen und stoffwechselmäßig genau zu untersuchen. Es betrifft sowohl Frauen wie Männer.

Die Frauen klagen darüber, daß sie von nichts dick werden, daß sie auch morgens geschwollen und aufgedunsen sind, besonders an Knocheln, Händen und im Gesicht, daß sie sehr matt sind und an Pollakurie besonders nachts leiden. Bei der Untersuchung fällt außer der Fettsucht wechselnder Stadien eine Asoparalyse der peripheren Gewebepartien mit Hautrotungen, Juckreiz und manchmal Rostbeulen auf. Das Gesicht soll manchmal wie bei der Dystrophia adiposa genitalis einen puppenhaften Ausdruck haben. Besonders stark ist die Fettbildung an Bauch und Brüsten. Fast immer liegt eine ovarielle Dysfunktion vor, meist eine völlige Amenorrhoe. Auf psychischem Gebiete finden sich meist Depressionen, abnorme Peizbarkeit, Nachlassen von Gedächtnis und Konzentration. Oft bestehen Kopfschmerzen und Heißhunger. Nach BANSI soll das Krankheitsbild die größte Ähnlichkeit mit der schon besprochenen Maidenfettsucht des weiblichen Arbeitsdienstes haben, womit er sie so arg gleichsetzen möchte. Genetisch mag das, wie später noch zu erörtern ist, aber außer d. ht nur die  
 zwar auch d. ohlenhy  
 Lager selbst u. ernahrung  
 ganz anderen insbeso  
 lichen Arbeit z.

der Fall sein. Klinisch gemeinsam  
 e. Bei den Maiden handelt es sich  
 ost aber weder vorher noch im  
 Bedeutung kommt hier auch der  
 ist ungewohnten starken Körper

Unter den Männern sind vor allem jüngere Leute nach echtem Hungerodem oder anderen schweren Kachexien betroffen. BANSI sah bei wesentlich verbesserter Kost Gewichtszunahmen von 30—40 l. Die Fettablagerungen betreffen hauptsächlich den Bauch, auch hier finden sich häufig Ödeme an Bauch, Oberschenkeln und Knochen sowie im Gesichte, so daß ein großer Teil der Gewichtszunahme offenbar durch Wasser bedingt ist. Auch beim Manne soll der Gesamthabitus an das Bild der Dystrophie adiposogenitalis erinnern. Meist handelt es sich um Pykniker. Oft besteht eine starke Pigmentierung der Haut, besonders Braunfärbung, auch ohne stärkere Sonneneinwirkung. Fast stets sind die Hoden klein und Libido und Potenz stark herabgesetzt oder aufgehoben.

Sehr eigenartig und ganz ungewöhnlich sind die Ergebnisse der Stoffwechseluntersuchungen von BANSI u. Mitarb. Während der Grundumsatz normal oder nur ganz gering herabgesetzt ist, ist die spezifisch dynamische Eiweißwirkung nach 200 g Fleisch um 50—75 % gegenüber der Norm herabgesetzt (W. TOSMANN [unter OBERDISSE] 1949). Der Eiweißhaushalt weist abnorme Verhältnisse auf. Wie bei Besprechung der Unterernährung näher auseinandergesetzt wurde, ist der Eiweißstoffwechsel des hochgradig Unterernährten bei der Aufütterung in der Regel dadurch charakterisiert, daß sich bei normaler oder leicht erhöhter Nahrungszufuhr schon mit sehr kleinen Eiweißmengen ein N-Gleichgewicht bzw. ein N-Ansatz erzielen läßt und daß dieses Verhalten solange andauert, bis die vorherigen Eiweißverluste des Körpers zum größten Teil wieder ersetzt sind. Im Gegensatz dazu ist der N-Umsatz bei BANSIs Mangelfettsucht außerordentlich gesteigert. In dem kritischen Falle betrug bei einem jungen Manne von 22 Jahren mit einem Körpergewicht von 73,7 kg bei einer Zufuhr von 2670 Cal und 16 g N der N-Verlust —11,8 g pro die. Eine Störung der Desaminierung der Aminosäuren konnte durch den Nachweis einer normalen Aminosäurefraktion im Harn ausgeschlossen werden. Auch ließ sich jedenfalls für das Glykoll durch Fütterung von Benzoesäure der Nachweis einer normalen Hippursäurebildung führen (FRANKE u. AHLHEIM), so daß sehr unwahrscheinlich ist, daß die Aminosäuresynthese gestört ist. Die Aufblauschädigung muß anscheinend bei der Synthese des Eiweißes aus Aminosäuren liegen.

Auch ich finde für diese bisher unbekannte Entgleisung des Eiweißstoffwechsels keine andere Erklärung als die von BANSI angegebene, daß bei dem enormen Fettansatzbedürfnis des hochgradig unterernährten Organismus die desaminierten Aminosäuren d. h. die entsprechenden Ketosäuren zur Fettsäuresynthese verwandelt werden. Diese paradoxe Fettsucht, wie STIEWE sie genannt hat, findet sich aber und das scheint mir das Allermerkwürdigste zu sein, nicht nur zu Beginn der Aufütterung, sondern noch nach Wochen und Monaten später, wenn der Organismus bereits wieder einen gewissen Fettbestand erreicht hat. Nach neuesten Angaben und Katamnesen von BANSI verschwinden die Folgen dieser Mangelfettsucht erst nach mehreren Monaten, evtl. 1—1½ Jahren.

Für die Erhöhung auch des endogenen Eiweißumsatzes sprechen die erhöhten Werte der Abnutzungquote (BANSI und FUHRMANN).

Ich habe die im merkwürdigen allem bisher bei Aufütterung von Unterernährten bekannten widersprechenden Verhalten des Stoffwechsel zuerst skeptisch gegenübergestanden, doch scheinen mir die Tatsachen gesichert, zumal Nachprüfungen von anderer Seite (z. B. BERTING, Hamburg) sie bestätigen. BERTING hat im gleichen Jahre (1949) über den gleichen Gegenstand eine sehr wertvolle Monographie herausgegeben.

Gewiß verhalten sich nicht alle lipophilen Dystrophiker so. Leider fehlen darüber Angaben. Voraussetzung ist sicher eine besonders hochgradige vorherige Abmagerung, denn nur bei Pußlandheimkehrern wurden die besonders stark negativen N-Bilanzen gefunden.

Wie kommt diese abnorme Fettbildung aus Eiweiß zustande? Beruht sie auf primären Fettgewebsanomalien einer sonst unbekannten Form von genitaler oder hypophysärer Insuffizienz oder einem eigenartigen Versagen der zentralnervösen Regulation des Fetthaushaltes im Zwischenhirn?

Genaue Untersuchungen des Inkretsystems insbesondere feinere Funktionsprüfungen des Hypophysenvorderlappens fehlen bisher noch. Sicher ist nur die Insuffizienz der Keimdrüsen aber diese dürfte wohl sekundärer Natur sein denn der Aspekt der Fettsucht dieser Art entspricht anscheinend mehr dem der Dystrophia adiposogenitalis als dem der primär genitalen Adipositas.

Wahrscheinlich gehört wohl die lipophile Dystrophie in das Gebiet der hypophysären Fettsucht. Jedenfalls handelt es sich aber in dem Verhalten des Eiweißstoffwechsels um eine wohl charakterisierte Sonderform die sich soweit wir heute orientiert sind von allen anderen Formen der Fettsucht scharf unterscheidet auch wenn es sich wie wohl anzunehmen ist nur um eine kurzer oder langer dauernde Entwicklungsphase der Krankheit handelt.

*Lipodystrophia progressiva* (SIMONS) 1911 beschrieb SIMONS ein Krankheitsbild das durch fortschreitenden Fettschwund im Gesicht und im Oberkörper gekennzeichnet ist. Fakultativ kommt es dabei oft zu einer Fettsucht der unteren Körperhälfte.

Da das führende Symptom aber die Abmagerung ist so wird diese Krankheit des Fettstoffwechsels zweckmäßiger erst später im Rahmen der Magersucht besprochen.

*Einige Besonderheiten der Fettsucht im frühen Kindesalter.* Es liegt nicht im Rahmen dieser ganz vorwiegend die einschlägigen Krankheiten beim Erwachsenen behandelnden Darstellung näher auf die Fettsucht im Kindesalter einzugehen. Das Wissenswerte darüber bei den auch bei Kindern vorkommenden Formen der Erwachsenen wurde bereits in den entsprechenden Abschnitten erwähnt. Über das frühe Kindesalter besitze ich auch keine eigenen Erfahrungen.

In diesem Kapitel sollen nur eine Reihe von ungewöhnlichen Fettsuchtsbildern kurz besprochen werden die beim Erwachsenen nicht vorkommen deren Kenntnis aber zur Abrundung des Gesamtbildes der Krankheiten des Fettstoffwechsels wünschenswert erscheint. Im übrigen sei auf die eingehenden z. T. monographischen Darstellungen der kindlichen Fettsucht von SCHLOSSMANN, PRIESEL, FREY u. a. verwiesen.

Säuglinge können schon bei der Geburt fettsüchtig sein entweder mit Vermehrung des normalen Fettgewebes bei normaler Größe manchmal aber auch als Teilerscheinung eines allgemeinen Riesenwuchses. CHRISTIANSEN hat 1929 unter der Bezeichnung *Macrosumia adiposogenitalis* solche Riesenkinder beschrieben. Die Krankheit tritt familiar auf im CHRISTIANSENSchen Falle bei 7 Kindern von 2 Schwestern. Sämtliche kamen schon abnorm fett auf die Welt und zeigten schon gleich nach der Geburt einen ungeheuren Appetit dessen Befriedigung zu einer enormen Fettsucht führte. Alle mit einer Ausnahme starben schon im 1. Lebensjahre.

Weitere Fälle dieser Art habe ich in der Literatur nicht finden können.

Congenitale Riesenkinder sind nicht notwendig fettsüchtig wie ORELS Untersuchungen gezeigt haben. Immerhin zeigt die kindliche Fettsucht sehr oft den Typus des *Adiposo gigantismus* (CZEKNY, KELLER und OPITZ) worunter das Zusammentreffen von Fettsucht übernormaler Körpergröße und massiven Knochenystem verstanden wird. Der *Adiposo gigantismus* geht oft mit Blutdrucksteigerungen und Grundumsatzveränderungen einher (OPITZ).

Wie PRIESEL FREY vor allem betonen stellt sich die kindliche Fettsucht in der Regel in den 3 Perioden der Fülle d. h. im 1—4 im 8—10 Lebensjahr und im

der Postpubertätsperiode ein. Es sind das die relativen Ruhezeiten, die zwischen den Hauptstreckperioden liegen, gewissermaßen die Zeiten vermehrten Breitenwachstums. Die kindliche Fettsucht hat fast immer einen femininen Typ, der dem Dystrophia adiposogenitalis außerordentlich ähnlich sieht, wobei zu bemerken ist, daß nach NOBEL u. Mitarb. PRIESEL u. a. eine echte FROHLICHsche Krankheit bei Kindern recht selten sein soll.

Die kindliche Fettsucht ist oft nur temporär und geht in der nächsten Streckperiode zurück, wofür PRIESEL FREY eindrucksvolle Bilder geben. Das zu wissen ist therapeutisch sehr wichtig, denn es muß die weitere Entwicklung abgewartet werden, ehe man mit den in diesen Jahren immer etwas riskanten Diätrestriktionen einsetzt. Schilddrüsenpräparate sind falls es sich nicht um sichere hormonale Formen handelt, streng kontraindiziert.

Die kindliche Fettsucht ist meist erblich konstitutionell bedingt (J. BAUER, NOBEL u. Mitarb.). Doch kommt es manchmal auch durch gewohnheitsmäßiges, oft durch falsche Erziehung und schlechtes Beispiel bedingtes Vielessen (Polyphagia ethvomatica von F. HAMBÜRGER) zu einer echten Mastfettsucht.

Eine Fettleibigkeit kann sich auch bei jugendlichen Diabetikern entwickeln, besonders bei Mädchen nach der Pubertät. Es ist das aber nur der Fall, wenn gleichzeitig Insulin gespritzt wird. Solche Fälle gehören meines Erachtens in das Gebiet der pankreatogenen Fettsucht von FALTA (Z). Das gleiche dürfte für die *Obesité insulinienne* von RATHFRY und FREJMA gelten, obwohl FELLINGER (Z) das ablehnt, weil beim kindlichen Diabetes angeblich keine Insulinüberschüsse vorliegen.

### β) Das Verhalten der einzelnen Organsysteme

Es ist selbstverständlich, daß hochgradige Fettanhaftungen für die Organfunktionen auf die Dauer nicht gleichgültig sein können.

**Verhalten der Zirkulationsorgane.** Die wichtigste und folgenswerste Beeinträchtigung ist zweifellos die des Herzens und der Zirkulationsorgane. Sie ist zum großen Teil unabhängig vom Sitz der Anhaftungen von Fett, wächst aber in dem Grade, als das Herz und seine Umgebung, wie es meist der Fall ist, gleichfalls Ablagerungstellen von abnormen Fettmassen sind und dadurch schon rein mechanisch behindert werden. Die Mehrbelastung des Herzens darf man sich dabei nicht einfach so vorstellen, daß sie etwa gleichzusetzen wäre dem Plus an Arbeit, welches ein gesundes Herz zu leisten hätte, um das Umhertragen des gleichen Übergewichtes als einfaches Gepäck zu ermöglichen. Man vergißt dabei immer, daß das Fettgewebe außerordentlich blutreich ist und daß mit seiner Zunahme eine Vermehrung mittlerer, kleiner und kleinster Gefäße entsteht. Mit der Vergrößerung der Strombahn und vermutlich der Vermehrung ihrer Widerstände erwacht also dem Herzen über den reinen Gepackfaktor und die mechanische Behinderung hinaus eine erhebliche Mehrarbeit, deren Größe je nach Menge des Fettes schwankt und im einzelnen kaum zu schätzen ist. Ohne einen derartigen sehr erheblichen Faktor läßt sich meines Erachtens die Häufigkeit und Schwere von Kreislaufstörungen schon bei mäßigen Graden von Fettsucht kaum begreifen.

Den Begriff des Fettherzens hat zuerst STOKES eingeführt, nachdem schon Anatomen des 17. Jahrhunderts es beschrieben hatten (ältere Lit. und eigene Berichte bei KISCH (Z)). Er hat viel Mißverständnisse und falsche Vorstellungen selbst bei Ärzten hervorgerufen, denn er wurde als Herzverfettung aufgefaßt, während es sich doch nur um Fettum- und Durchwachsungen des Herzens handelt. Allerdings kann es manchmal auch zu einer Fetteinlagerung in die Muskelfasern kommen, wobei es vorläufig noch unklar ist, ob es sich um fettige Degeneration oder um Fetteinwanderung von außen handelt. Am zweckmäßigsten ist es in der Regel mit v. LEYDEN unter Fettherz die Herzbeschwerden bei Fettleibigkeit zu

häufig meist wenn nicht immer spielt dabei der Alkohol die entscheidende Rolle denn bei den sogenannten konstitutionellen Formen scheinen Cirrhosen weniger häufig vorzukommen als bei anderen Adiposen

Besonders häufig finden sich bei Fettsüchtigen Gallensteine wenn das auch von NOORDEN (Z) <sup>11</sup> a bezweifelt wird Ob dabei wie UMBER (Z) es meint ein abnormer Cholesterinstoffwechsel genetisch anzuschuldigen ist ist mir noch nicht sicher Das mechanische Moment das den Abfluß der Galle behindert dürfte hier vor allem in Frage kommen zumal wenn man an die häufigen oft ersten Gallensteinanfälle bei Frauen in den letzten Schwangerschaftsmonaten oder kurz nach der Geburt denkt Ebenso zweifellos ist das erleichterte Auftreten von Pankreasfettgewebsnekrose bei Fettleibigen Auch die Kriegs- und Nachkriegserfahrungen mit dem Rückgang von Fettsucht und Fettnekrose sprechen in der gleichen Richtung Auch hier liegt natürlich der Gedanke der Begünstigung durch mechanische Momente nahe aber die Genese dieser Krankheit ist noch zu unklar als daß man hier über Vermutungen hinauskäme

*Das Verhalten des Urogenitalsystems* : Obwohl die Nieren von der Fettsucht direkt kaum beeinflußt werden findet man selbst in leichten Fällen ohne Komplikationen oder nachweisbare Nierenfunktionsstörungen gar nicht so selten auch bei jüngeren Individuen hin und wieder manchmal auch regelmäßig besonders nach Anstrengungen Spuren von Albumen und vereinzelt auch einen hyalinen Cylinder Erst recht ist das natürlich dann der Fall wenn sich allmählich eine gewisse Kreislaufschwäche oder Gefäßveränderungen an den Nieren herausgebildet haben

Daneben kommen aber oft wohl unabhängig manchmal doch irgendwie mit der Fettsucht in einem Zusammenhange stehend Schrumpfnieren vor v NOORDEN (Z) fand das sogar in 20% seiner Fälle wobei allerdings dahingestellt sein mag ob es sich dabei wirklich um echte Schrumpfnieren im Sinne der pathologischen Anatomie handelt Nach meinen eigenen Erfahrungen vor allem an Sektionen von Fettsüchtigen scheint mir dieser Prozentsatz viel zu hoch gegriffen zu sein Die Zahl von 6—7% dürfte wohl eher zutreffen Immerhin bleibt die Tatsache bestehen daß bei Fettsüchtigen diese Komplikationen von seiten der Nieren häufiger sind als bei irgend einer anderen nicht renalen oder zirkulatorischen Krankheit außer Gicht und Diabetes Daß etwa in Analogie zu den Gallensteinen Nierensteine bei Fettsüchtigen öfter vorkommen kann man nach den in der Literatur vorliegenden Beobachtungen nicht sagen

Auch die *Geschlechtsfunktionen* sind bei der Fettsucht manchmal in Mitleidenschaft gezogen Daß das bei der endokrinen Fettsucht der Fall ist, versteht sich von selbst denn hier sind ja zumal bei der ovariellen und hypophysären Form die Inkretdrüsen mitbestimmende Ursache der Adipositas Doch kann auch wenn gewiß nicht als Regel bei einer echten schweren Mastfettucht die Libido frühzeitig erlöschen und bei geeigneter Behandlung wiederkehren wofür NOORDEN <sup>11</sup> a eindeutige Belege gebracht haben In anderen Fällen mag nicht so sehr die Fettsucht als das fortgesetzte Übermaß im Essen und Trinken zumal alkoholischer Getränke die Ursache sein In analoger Weise finden sich offenbar noch häufig Menstruationsanomalien bei Frauen vor allem gehäufte Amenorrhoe (Naheres bei KISCH (Z) )

*Das Verhalten der Haut* Daß auch dieses Organ von der Fettsucht nicht nur anatomisch durch reichliche Ablagerungen sondern auch physiologisch pathologisch durch Funktionsstörungen betroffen wird ist leicht verständlich Fett ist ein sehr schlechter Wärmeleiter daher fühlt sich auch die Haut eines Fettleibigen meist kalt an Durch diese abnorme Beschaffenheit wird aber die Rolle der Haut als Vollzugsorgan der physikalischen Wärmeregulation beeinflußt Ihr Wirkung<sup>4</sup>

bereich wird eingeengt weil der Wärmeverlust durch Leitung und Strahlung gegenüber der Norm erheblich herabgesetzt ist (vgl. vor allem RUBNER mit seinen Mitarbeitern zuletzt BOINERKAMP an meiner früheren Klinik). Die Folge davon ist daß die per spiratio insensibilis der Haut vor allem aber die sichtbare Wasserabscheidung gewaltig zunehmen kann. So haben die Fettsüchtigen leicht eine feuchte Haut und geraten selbst bei geringen körperlichen Anstrengungen abnorm rasch ins Schwitzen. Aber selbst auf diese Weise kann die Haut ihre Aufgabe oft nicht erfüllen, zumal gerade bei Fettsüchtigen mit Neigung zu Kreislaufstörungen und verschlechtertem Nutzeffekt aller Muskeltätigkeit die physikalische Wärmeregulation viel stärker in Anspruch genommen wird als bei Mageren und Gesunden. Dadurch erklären sich die zahlreichen Wärmestauungen (Hyperthermien) bei diesen Kranken. Bei etwas stärkeren Anstrengungen, zumal in der Wärme, fehlen sie bei sehr Fettleibigen bei rektaler Messung wohl so gut wie nie (vgl. WERNER). Vielleicht in Abhängigkeit von der vermehrten Schweißbildung und Zersetzung der dabei auf der Haut sich ansammelnden Stoffe finden sich bei Fettsüchtigen oft Entzündungen der Haut in Gestalt von Ekzemen, besonders an solchen Stellen, an denen zwei einander zugekehrte Hautoberflächen sich berühren wie an den Brüsten und in der Nachbarschaft der Genitalien. Ferner besteht oft Neigung zu Karbunkeln und Furunkeln.

*Das Verhalten des Nervensystems.* Von den neuralen Formen der Fettsucht ins besondere der cerebralen und dolorösen Form war schon oben die Rede. Druckempfindlichkeiten des Fettpolsters sind auch außerhalb der typischen DERGOUNTSCHEN Krankheit gar nicht so selten. Die Neurofibromatose von VON RECKLINGHAUSEN kommt auch wie UMBER gezeigt hat in der Abwandlung einer Neurolipomatose vor. Die manchmal auch auf die inneren Organe sich erstreckenden Knoten bestehen aus Fett, das von sensiblen Nervenfasern durchsetzt ist und besonders auf Druck, aber oft auch spontan Schmerzen hervorruft. Von sonstigen Schmerzen sei die vermehrte Neigung zu Kopfschmerzen auch ohne Druck, Erhöhung sowie zu Migränefällen meist mütterlicherseits vererbt erwähnt. Auch Schwindel und Unsicherheiten sind oft vorhanden.

Man könnte erwarten, daß die großen Fettablagerungen auch sonst bei der Fettsucht zu Druckschmerzen auf große Nervenstämme führen müßten. Das ist aber anscheinend selten, offenbar wegen der Weichheit des Fettgewebes. dagegen kann das Lipoma arborescens manchmal starken Druckschmerz hervorrufen. Neuritiden (Ischias) und Neuralgien sind bei Fettsüchtigen häufig. Ihre Genese ist auch bei der Fettsucht gerade so dunkel wie sonst. Vielleicht spielt die vermehrte Erkältungsgefahr als Folge der übermäßigen Schweißsekretion eine gewisse Rolle.

Ganz eigenartig und charakteristisch ist oft die *Psyche* der Fettleibigen. Der angebliche Caesar verlangt mit Recht nach SHAKESPEARE: Laßt wohlbeleibte Männer um mich sein! Die Fettleibigen haben gewiß meist eine starke Affekte ihnen fehlt oft die Initiative. Sie sind meist gutmütig und wohlwollend. Leben und Lebendassen ist ihre Devise. Auch geistige Stumpfheit und Einseitigkeit der intellektuellen Interessensphäre kann sich hinzugesellen. Gewiß sind das alles charakterologische Eigentümlichkeiten, die vielfach wenn auch in verminderter Ausprägung schon vorher bestanden haben und Mitursache der Fettsucht gewesen sind. Sehr häufig vor allem bei den inkretorischen Formen, am stärksten wohl bei der thyreogenen Form und der FROMMELTSCHEN Krankheit, stellen sie sich gleichzeitig quasi als psychisches Äquivalent mit der Fettleibigkeit ein. Auffallend ist auch oft die Schlaffheit der Adiposen.

Die psychische Sphäre solcher Menschen kann so grundsturzend verändert sein, daß sie charakterologisch kaum noch wiederzuerkennen sind und daß hin und wieder der natürlich unrichtige Verdacht einer geistigen Störung auftaucht.



Selbstverständlich braucht das nicht zu sein. Unter den Fettleibigen gibt es auch Piesen an Leidenschaften, Willen und Intelligenz. Es braucht nur an Bismarck erinnert zu werden.

Hinsichtlich der psychischen Veränderungen in der Genese der Fettsucht sei auf die psychosomatische Studie von Frau STOLLREITER verwiesen.

**Knochensystem.** Das Skelettsystem der Fettsüchtigen ist abnorm stark belastet. Das gilt zunächst für die Wirbelsäule, die unter dem Gewicht der Fettmassen oft im Rückenteil kyphotisch, im Lendenteil lordotisch gegenüber der Norm abgebogen ist. [Charakteristische Bilder bei HECHTEL (Z)]. Es wird dadurch verständlich, daß die Beweglichkeit leidet und Spondylarthritiden und Spondylarthrosen sich einstellen. Eine besondere Belastung erfahren auch die Füße, so daß es vermehrt zu Senkfuß, Plattfuß, Spreizfuß und Knickung der Fußgelenke kommt.

Auch Arthritiden und Arthrosen der Extremitätengelenke sind häufiger, aber nicht nur durch vermehrte Belastungen, sondern vor allem wohl durch endokrine Faktoren. Von der Osteoporose des M. CUSHING und sogenannten osteoporotischen Fettsucht von ASKANAZY war schon die Rede.

**Blut.** Das Blut bietet im allgemeinen keine Besonderheiten. Die Menge ist im Verhältnis zum Körpergewicht nach WOLF (unter LICHTWITZ) sowie GRIESBACH und HOLBOLL vermindert. Manchmal sind besonders bei der Mastfettsucht Serumweiß und Albumine vermehrt (LABBÉ BOULIN).

**Hb.** Zahl der roten und weißen Blutkörperchen sowie das morphologische Blutbild sind im allgemeinen normal. Vereinzelt kommen sekundäre Anämien vor. Die Polycythaemie des M. CUSHING, die bei der cerebralen Poliglobule von GÜNTHER erhebliche Beträge erreichen kann, wurde schon erwähnt.

**Begleitkrankheiten.** Es ist eine bekannte Erscheinung, daß die drei Hauptstoffwechselkrankheiten sehr oft vereint miteinander auftreten, vor allem Fettsucht mit Diabetes, seltener Gicht mit Diabetes, manchmal auch Fettsucht mit beiden. Die hereditäre Anlage zu Stoffwechselschädigungen ist das gemeinsame Band, das sie verbindet. Man kann sich diese Zusammenhänge sowohl auf endokriner als zentralnervöser Grundlage zurechtlegen, vor allem gilt dies für die Kombination von Fettsucht und Diabetes. Die Anomalie eines innersekretorischen Organes ist sehr oft teils koordiniert, teils kausal verbunden mit Funktionsstörungen einer oder mehrerer anderer Inkretdrüsen, die unter Umständen auch selbst durch vermehrte Belastungen in Mitleidenschaft gezogen und ihnen nicht gewachsen sind. Dann stellen sich sogenannte polyglanduläre Insuffizienzen ein. Dann kommt aber gerade für die Beziehungen zwischen Fettsucht und Diabetes noch eine direktere Verbindung. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß auch die vermehrte Fettbildung vermehrte Anforderungen an den Inselapparat mit sich bringt. Die schonen Tierexperimente von ALLEN und manche Beobachtungen aus der Insulinphysiologie zeigen das deutlich. So werden auch manche klinischen Erfahrungen verständlich. Ich habe mehrfach beobachtet, daß Fettsüchtige beim Überschreiten eines bestimmten Gewichtes mit Sicherheit Glykosurien bekommen, die bei Unterschreitungen dieses kritischen Punktes auch ohne besondere Diät wieder verschwinden.

Dunkler sind wohl die Zusammenhänge zwischen Fettsucht und Gicht. Zum großen Teil ist daran wohl unsere Unkenntnis vom Wesen der letzteren Krankheit schuld. Die Tatsache, daß die Gicht bei der typisch exogenen Fettsucht außerordentlich viel häufiger ist als bei der sogenannten endogenen Form, läßt immer daran denken, daß die chronische Überernährung oft auch eine Überbelastung des Purinhaushaltes mit sich bringt.

Auch eine gemeinsame zentralnervöse Wurzel wäre möglich, da Zucker, Harnsaure und Fettzentrum im Zwischenhirn eng benachbart liegen.

## c) Die Prognose

Die Fettsucht ist im allgemeinen eine Krankheit, die das Leben verkürzt und zwar je stärker sie ist, um so mehr. Zwar ist es glücklicherweise nicht ganz so schlimm, wie es Shakespeare in seinem Heinrich IV. darstellt:

Laß ab vom Schlemmen, wisse, daß das Grab  
Dir dreimal weiter gähnt als anderen Menschen.

Wird als Basis das 30. Lebensjahr genommen, so ist bei 40 Jahren noch kein nicherer Unterschied in der Mortalität vorhanden, das 60. Lebensjahr erreichen nur noch 60% der Fettleibigen gegenüber 90% der Mageren. Die entsprechenden Zahlen für das 70. Lebensjahr sind 30% bzw. 50%, und für das 80. Jahr gilt tatsächlich die Shakespearesche Relation 3:1. Nur 10% der Fettleibigen gegenüber 30% der Mageren kommen in dieses hohe Alter. Nach einer älteren Statistik einer großen deutschen Lebensversicherungsgesellschaft, die P. RICHTER mitteilt, betrug die Lebenserwartung aller Versicherten 60 Jahre, die der Fettleibigen (Übergewicht mindestens 10 kg) jedoch nur 47 Jahre 10 Monate. Ein weit größeres Material von 221819 Menschen umfaßt die Aufstellung der amerikanischen *Medico Actuarial Mortality Investigation* (vgl. DOLEY HEYMAN u. D. BEROH u. S. VAN HERTFLOM). Sie zeigt jenseits des 30. Lebensjahres eine abnorm hohe Sterblichkeit, die mit der Größe des Übergewichtes wächst. Das Maximum mit 181% gegenüber einer Durchschnittsterblichkeit von 100 findet sich im Alter von 40 bis 44 Jahren mit einer Übergewichtigkeit von 38–41 kg. Mit zunehmendem Alter sinken dann merkwürdigweise die Zahlen bei gleichem Übergewicht bis auf 148% im 60–62 Lebensjahre ab. Fast die gleichen Zahlen finden sich in einer Zusammenstellung von PREBLE (1923) über das Material von 30 Lebensversicherungsgesellschaften mit 263000 Versicherten. Folgende Tabelle von PREBLE zeigt die Verschlechterung der Prognose als Funktion des Übergewichtes sehr deutlich.

Tabelle 63 Übergewicht und Prognose (nach PREBLE)

Übergewicht in kg	Todessatz bei gleichem Alter ~ 100	Todessatz bei gleichem Alter ~ 100
+ 10	9	101
+ 15–20	104	114
+ 25–30	113	109
+ 35–40	131	170
+ 50–60	144	160
+ 65–80	16	157
+ 85 und mehr	23	—

1 amerik. Pfund = etwa 450 g

Sehr eindrucksvoll ist die folgende Zusammenstellung (Abb. 39) über den Einfluß des Körpergewichtes auf die Mortalität von DUBLIN und MARKS (1930) über das Material von 100000 Todesfällen der Metropolitan Life Insurance Company aus den Jahren 1887–1921 zugrunde gelegt.

Die Zahlen steigen progressiv mit dem Übergewicht von 100 auf 174% an. Am ungünstigsten wirkt sich die Kombination von Fettsucht mit Diabetes aus. Hier geht der Prozentsatz sogar bis 207% in die Höhe. Leider läßt sich diesen Aufstellungen nicht entnehmen, um wieviele Jahre durchschnittlich das Leben durch die Fettsucht verkürzt wird. Weiteres ganz ähnliches Zahlenmaterial findet sich bei DUBLIN u. Mitarb. u. a. (zit. bei EVANS (2)).

Alle diese Statistiken gelten nur für die Gesamtzahl der Fettsüchtigen. Sie sind nicht in die einzelnen Formen aufgegliedert. Da die vorwiegend endogenen Formen mit Ausnahme der primär geneticalen Form nur wenige Prozente der Gesamt-

zahl ausmachen so haben sie in erster Linie für die **Wastfettsucht** Gültigkeit. Daß die Prognose bei einzelnen endogenen Formen vor allem dem **M. CUSHING** und zum Teil auch der cerebralen Form weit ungünstiger ist als dem Gesamtdurchschnitt entspricht wurde schon bei der Besprechung der einzelnen Arten auseinander gesetzt wie ja überhaupt zu bedenken ist daß beim einzelnen Fettsüchtigen die Dinge individuell sehr verschieden liegen so daß die allgemeine Prognostik mit ihren Durchschnittswerten nur orientierende Gesichtspunkte liefern kann.

Die Hauptursache für das frühzeitige Sterben der Fettsüchtigen ist die Überbelastung der lebenswichtigsten Organe und Organsysteme vor allem der Zirkulations- und Atemorgane. Diese erkranken oft früh und schwer und versagend dann besonders rasch wenn noch Extrabehrspruchungen an sie herantreten wie das bei interkurrenten Erkrankungen vor allem Infektionen der Fall ist zu denen Fettleibige anscheinend vermehrt neigen obwohl ich zuverlässiges statistisches Material darüber nicht finden konnte. Durch die verschlechterten Atmungsverhältnisse entwickeln sich leicht Pneumonien besonders nach Operationen. Der vermehrten Thrombosen und Embolien wurde schon gedacht.

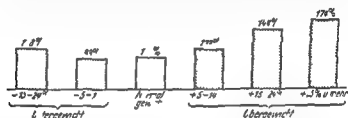


Abb. 30 Einfluß des Körpergewichts auf die Mortalität (nach DRELLY und MARKS)

Die Prognose im Einzelfalle ist fast so gut wie beim Normalen sofern die Behandlung im Beginn einsetzt und konsequent durchgeführt wird. Es gibt keine von vornherein hoffnungslose Fettsucht sondern höchstens hoffnungslos indolente Fettsüchtige die Schuld und Schicksal miteinander verwechseln (GRAFE).

So sehr man die heutige Mode des Schlankseins in ihren Auswüchsen zumal beim weiblichen Geschlecht belächeln mag und in einzelnen Fällen auch bei Übertreibungen gesundheitliche Schäden sieht im ganzen ist sie doch vom ärztlichen Standpunkte als wünschenswert zu begrüßen weil sie vielleicht mit dazu beiträgt unserer heutigen Generation zu einem längeren Leben zu verhelfen.

Die hochgradige Unterernährung der Nachkriegsjahre ist den meisten Fettleibigen zum Segen geworden und hat ihr Leben verlängert. Was die eigene Energie nicht fertig brachte besorgte der Zwang der Zeitverhältnisse.

## 1) Die Behandlung der Fettsucht

Da die Fettleibigkeit ein lebensbedrohender und lebensverkürzender Zustand ist so muß ihr Zustandekommen nach Möglichkeit verhindert sein. Beseitigt werden. Gegenwärtig ist diese Therapie wieder aktuell da die Not der Zeit die sie schon weitgehend und meist sehr schonenderweise durchgeführt hat vorüber ist (Historisches über die Behandlung der Fettsucht in den letzten 150 Jahren bei PENNINGTON 1954).

### a) Prophylaxe und allgemeine Gesichtspunkte

Das *principius obsta* die Prophylaxe ist hier das erste und wichtigste. Es ist viel leichter nicht fett zu werden als sein übermäßiges Fett wieder zu verlieren. Leider ist in Laienkreisen die Unkenntnis über die Normalgewichte oft ebenso

groß wie diejenige über die Gefahren der Fettsucht. Der Arzt muß hier aufklärend eingreifen. So unerfreulich die Propaganda der Industrie für ihre Entfettungsmittel selbst in der Tagespresse an sich ist, so hat sie doch oft das Gute, das Publikum zu vermehrten Wägungen zu veranlassen und darauf aufmerksam zu machen, daß der Appetit nicht immer schrankenlos walten darf. Das gilt vor allem für diejenigen, die erblich mit Fettsucht belastet sind oder in Betrieben stehen, die der Entstehung einer exogenen Form besonders Vorschub leisten wie das Nahrungsmittel-Bräuerei- und Gastwirtschaftsgewerbe.

Nur die Kenntnis der Normalgewichte und die häufige Gewichtskontrolle aus der sofort die nötigen Konsequenzen für die Diät gezogen werden müssen, bildet die wirksame Prophylaxe. Nichts ist schlimmer als die Vogelstraußpolitik vieler Fettleibigen, die aus Scheu vor unerfreulichen Feststellungen die Wahrheit nicht erfahren wollen und so immer mehr der Fettsucht verfallen.

Im übrigen sind natürlich die prophylaktischen Maßnahmen in milderer Form die gleichen wie bei der Behandlung der Fettleibigkeit: nur die medikamentöse Therapie muß ausbleiben. Es war früher ein nicht ganz seltener Unfug, daß zur Fettsucht neigende Menschen nur um ungestraft mehr essen zu können, zu differenten Schilddrüsenpräparaten griffen und dafür vereinzelt sogar ärztliche Hilfe fanden.

Vor Durchführung einer Entfettungsbehandlung ist stets die Frage zu prüfen, ob eine solche wirklich angezeigt ist. Es wäre durchaus falsch, jeden ausgesprochenen Gewichtüberschuß schematisch wegbehandeln zu wollen. Dürftig stimmen v. NOORDEN (Z), UMBER (Z), LICHTWITZ (Z) u. a. durchaus bei Auszuschließen auch solche Kranke, bei denen ein reichliches Fettpolster wünschenswert ist wie Tuberkulose, BASEDOW-Kranke, nervöse und also hinfällige Leute ohne Störungen der Zirkulationsorgane. Nach der schon erwähnten Statistik von DUBLIN und MARKS ist bei der Tuberkulose die Sterblichkeit der Fettleibigen um 20% niedriger als bei Normalgewichtigen und sogar um 400% günstiger als bei Unterernährten.

Schwieriger zu entscheiden ist die Frage, wie man sich bei Menschen mit Übergezeiten von 10–15% verhalten soll, die keinerlei Beschwerden und Einbußen ihrer Leistungsfähigkeit haben. Man kann bei ihnen fast nur von Übergewichtigkeit, nicht von einer Fettleibigkeit als Krankheit sprechen. Wiewohl ich sehr gut verstehen kann, wenn hier Ärzte prophylaktisch zur Vermeidung späterer Funktionsstörungen doch therapeutisch eingreifen, neige ich persönlich doch mehr dazu, da wo ein längerer stationärer Zustand ohne Tendenz zur Verschlimmerung bei vollkommenem Wohlbefinden und ausgezeichneter Leistungsfähigkeit besteht, abzuwarten. Der Mittelwert der Normalgewichte ist nicht gleichzeitig für jeden Menschen der für den Lebensablauf optimale Ernährungszustand ganz abgesehen davon, daß die einzelnen Methoden zur Berechnung des Normalwertes schon bis fast 10% differieren können. Das Wohlbefinden und die volle Leistungsfähigkeit sind soweit man darüber wirklich zuverlässige Angaben erhält, das meines Erachtens oft bessere Indikatoren.

Gibt dagegen der Gewichtüberschuß über 15% hinaus, so wurde ich mit Ausnahme der wenigen erwähnten Fälle stets die Indication für eine Entfettung klar als gegeben ansehen, auch wenn noch keine Beeinträchtigungen vorhanden sind. Besonders Vorsicht ist bei Jugendlichen und alten Leuten jenseits des 60. Lebensjahres geboten (vgl. dazu FILLIKOER (Z)). Manche jugendliche Fettsucht verschwindet ohne Therapie.

Entfettung ist ferner angezeigt in den Fällen, in denen trotz sehr geringer oder überhaupt nicht vorhandener Fettvermehrung bereits charakteristische Beschwerden sich eingestellt haben (relative Fettsucht v. NOORDEN's). Auch bei solchen

## Die Erkrankungen des Fettstoffwechsels

solche Nahrungsmittel die den Organismus zu vermehrten Ausgaben zwingen ein zuschranken diejenigen welche nahezu ohne Abzuge zum Ansatz kommen können. Außerdem muß die Kost trotz ihrer calorischen Insuffizienz ein gewisses Stattigungs- gefuhlerzielen und darf auch in ihrem Wassergehalt nicht über 1 Liter hinaus gehen. Demnach gehört an die Spitze der Nahrungsstoffe das Eiweiß denn es hat die größte spezifisch dynamische Wirkung wird bei unzulänglichem Caloriengehalt der Nahrung quantitativ zersetzt und ist hinsichtlich seines Geschmacks den meisten Menschen in Form von Fleisch Fisch Geflügel Eiern usw. die liebste. Es wirkt auch am längsten sättigend.

Tabelle 64 Zusammensetzung von Entfettungsregimenen

Dät na h	Eiweiß g	Kohl- hydrat g	Fett g	Alkohol g	Calorien
BANTING	172	81	8	—	—
OERTZ Maximum	170	120	40	—	1100 (1600)
OERTZ Minimum	106	5	20	—	1600 ( 000)
ERSTEIN	102	47	85	—	1180
HIRSCHFELD Maximum	137	63	67	—	1300 (1450)
HIRSCHFELD Minimum	100	53	41	—	1400
KISCH Maximum	200	100	12	—	1000
KISCH Minimum	160	80	11	—	1116
V. NOORDEN a)	120	118	30	—	1086
b)	90	148	30	—	1300
VORITZ (Milchkur) am Mittel 1600 ccm	51	107	54	—	1010
UMBLER	80.7	120	8	—	1008
DUJARDIN BEAUMETZ	116	50	—	—	1457
BOUCHARD	83	50	—	—	1200

Tabelle 65 Kostgarnet von V. NOORDEN u. SALOMON

		Eiweiß	Fett	Kohl- hydrat	Calorien
Morgens	200 cm <sup>3</sup> Kaffee oder Tee	0.1	—	—	—
	20 cm <sup>3</sup> Milch	0.1	0.6	0.9	13
	50 g Simonsbrot oder Schrotbrot	0.5	3.0	—	—
Vormittags	30 g Weißbrot (Semmel)	0.3	2.1	0.0	11
Mittags	200 g Obst (Äpfel)	—	0.14	1.0	80
	200 g Fleisch gebraten	8.4	0.36	1.0	100
	200 g Gemüse in Salz wasser gekocht oder Salat	0.6	4.0	—	34
Nachmittags	80 g Obst	—	0.3	10.0	38
	100 cm <sup>3</sup> Kaffee	0.07	—	9.6	41
Abends	20 cm <sup>3</sup> Milch	0.1	0.6	—	—
	100 g Fleisch	4.2	0.0	0.9	13
	200 g Gemüse oder Salat	0.6	4.0	—	—
	20 g Simonsbrot	0.2	1.0	10.0	59
Vor dem Schlafen	200 cm <sup>3</sup> Tee	0.1	—	10.0	4
	200 g Obst	—	0.36	—	—
		15.27	9.70	7.89	107.4
				100%	

An zweiter Stelle stehen die Kohlenhydrate. Da sie auch Fettbildner sind, kommen sie nur in mittleren Mengen in Betracht, zum kleinen Teil in konzentrierter Form als Zucker, Mehl, Reis, Grieß, Maizena, Hafer, Kartoffeln, zum größeren Teil als frische oder eingemachte Gemüse und Obst. Das Fett gehört, wie zuerst OERTEL (Z) dann NOORDEN (Z) McLESTER u. a. m. verlangten, an die letzte Stelle, es ist der konzentrierteste Nährstoff, dessen Umarbeitung dem Körper keine nennenswerte Ausgabenvermehrung auferlegt.

Tabelle 66. Kostplan von UNTER

		Eiweiß	Fett	Kohlenhydrate	Calorien
Morgens	Tee mit Zitronensaft	—	—	—	—
	2 Eier	11.9	10.4	—	rd 140
	25 g Weizenbrot	2.0	0	1.0	39
Mittags	200 g Fleischbrühe (ohne Fett)	1	1.0	—	14
	100 g mageres Fleisch (Pohgewicht)	40.0	3.0	0.4	194
	100 g Kartoffeln	2.0	0.3	20.0	93
	100 g Gemüse (Rohgewicht)	4.0	0.4	9.0	—
	100 g Gurke (mit Essig ohne Öl)	1.1	0.1	2	14
	100 g zuckerarmes Obst	1.0	—	13.0	57
Nachmittags	Schwarzer Kaffee	—	—	—	—
Abends	Tee mit Zitronensaft	—	—	—	—
	Tee	—	—	—	—
	100 g mageres Fleisch (Pohgewicht)	40.0	3.0	0.4	194
	100 g Kartoffeln	2.0	0.3	20.0	93
	100 g Sauerkraut	2.4	1.0	5.4	34
	100 g Tomaten (oder Paprika)	0.9	0.9	4.0	22
	200 g Äpfel	0.8	—	24.0	131
Für den ganzen Tag	0 g Butter	—	10	—	103
	Calorien	109 g	47.0 g	110.0 g	—
	Prozente der Calorien	44.8	34.1	45.1	= 1043
		38.0	7.7	38.3	

Als Getränk Wasser oder Zitronensaft mit Wasser (außen mit Saccharin). Wein nur bei ärztlich anerkanntem Bedarf. Geträntkenmenge ärztlich vorzuschreiben, in der Regel nicht mehr als 1500 cm<sup>3</sup>, meist wenn er doch etwa 1 1/4 Liter.

Eine größere Anzahl von Autoren haben für hochgradige Fälle von Fettleibigkeit besonders nach ihnen benannte Kuren zur Entfettung angegeben und die hier vorliegenden Probleme auf ihre eigene Weise zu lösen versucht. Wie sie dabei im einzelnen vorgehen, zeigt das etwas erweiterte der Darstellung von v. NOORDEN u. SALOMON entlehnte Tab. C, in welcher die Werte auf mittlere Körpergröße umgerechnet wurden.

Die meisten Regime werden den angegebenen Gesichtspunkten gerecht, wenn auch die Zahlen im einzelnen recht erheblich schwanken. Aus dem Rahmen heraus fällt eigentlich nur EISENBERG (Z) Vorschrift, die relativ wenig Eiweiß und Kohlenhydrate, dagegen unverhältnismäßig große Mengen von Fett, die sogar über das Vorische Kostmaß hinausgehen, vorsieht. Auch der Fettreichtum der französischen Diäten, vor allem von BOUCHARD (Z), ist recht hoch. Maßgebend für die Vorliebe EISENBERG für Fett ist die Eigenschaft dieses Stoffes, bei manchen Menschen



Wenn ich meinerseits trotzdem noch ein eigenes Kostgerüst (vgl. Tab. 67) mitteile, so geschieht es nur aus dem Grunde, weil meiner Ansicht nach viele Schemata noch zu viel Kohlenhydrate enthalten, während das BOUGHARDsche Schema sicher zu wenig Kohlenhydrate vorschreibt. Der Schwerpunkt kann ruhig noch mehr nach dem Eiweiß hin verlegt werden. Die Grenze der Acidose (nach ZELLER bei 10 % Calorien aus Kohlenhydraten) ist noch fern, und das auch bei der Fettsucht oft stark in Anspruch genommene Pankreas wird weiter entlastet.

Tabelle 68 *Zulagen* (nach F. UMBER)

100 g Nahrungsmittel enthält in	
a) Eiweiß in g	b) Kohlenhydrate in g
100 g Kalbfleisch gebraten mager	25 g Zucker
80 g Postbeef mager	40 g Weißbrot ( Rahmbrot Schwarzbrot
60 g Hammelkotelett mager	50 g Pumpernickel
40 g Schweinskotelett mager	50 g Pumpernickel
40 g Schinken fettfrei	30 g Zwieback
25 g geröstete Ochsenzunge	0 g Leibnitz Heide Kuchen
100 g Kalbsmilch gekocht	300–400 g Gemüse
70 g Kalb hiern gekocht	500 g Salat
0 g Leber	100 g Kartoffeln
30 g Niere	20 g Erbsen Linsen Bohnen trocken
100 g Hasenbraten	30 g Mehl Grieß Reis Maismehl Hafer
90 g Hirschbraten	mehl
60 g Fehbraten	150–200 g Apfelsinen Äpfel Birnen
25 g Gans gebraten	los Kirschen Feigenscheiben Mirabellen
60 g Huhn gebraten	Pflaumen Erdbeeren Heidelbeeren
90 g Backhuhn	Himbeeren Preiselbeeren
30 g Taube	Stachelbeeren Ananas
etwa 100 g Forelle Hecht Schellfisch Kabeljau	15 g Weintrauben
Lachsforelle Rotzunge Seezunge	100 g Bananen
Schlei Zander gekocht	30 g trockene Datteln oder Feigen
40 g Olsardinen	
40 g Kaviar	
100 g Austern	
130 g Hummer	
150 g Kuhmilch Dickmilch	
00 g Kefir Joghurt	
25 g Maismilch	
12 g Butter	
25 g Schweizer Holländerkäse Chester	
30 g Camembert Brie Gorgonzola	
Parquefort Parmesan Käse	
50 g Magerkäse	
00 g Quark	

Das Kostgerüst (Tab. 67), das in seinem Caloriengehalt noch unter das letzte UMBERSche herabgeht, stellt die Minimalzufuhr dar, die bei der initialen Behandlung nur selten und vorübergehend, bei der Dauerbehandlung nie unterschritten werden sollte. Die Nachteile einer so weiten Reduktion der Nahrung schätze ich weit niedriger ein als v. NOORDEN (Z) und UMBER (Z). Es ist durchaus richtig, daß dabei unter Umständen wie HIRSCHFELD, MORITZ und HEDINGER (Lit. bei v. NOORDEN u. SALOMON) es fanden erhebliche Einbußen an Körper eiweiß resultieren. Es wäre aber falsch anzunehmen, daß diese ganz oder auch nur zum großen Teil wertvollem Protoplasmaeiweiß entsprechen. Wie schon früher auseinandergesetzt, handelt es sich wahrscheinlich zum großen Teil um eine minderwertige Maissubstanz, deren Einschmelzung dem Organismus biologisch nicht belastet. Ebenso wie ihre Anhäufung im Körper keine Vermehrung der Oxy-



## Die Erkrankungen des Fettstoffwechsels

dationen bedingt (MAYER und DEGLER) ist bei v. NOORDEN u. SALOMON u. s. bedeutet ihr Verschwinden in der Regel auch keine Verminderung der Verbrennung. Gerade bei hochgradiger Fettsucht für die ja nur solche Restriktionen in Betracht kommen haben zuerst v. DAFER (unter v. NOORDEN) u. a. den Nachweis erbracht, daß hier trotz hochgradiger Unterernährung selbst bei niedrigem Eiweißgehalt (unter 50 g) sogar ein A Gleichgewicht aufrechterhalten werden kann. Das ist erst recht dann der Fall, wenn man den Eiweißgehalt der Kost sehr hoch ansetzt wie ich es selbst für die Minimalskost vorschlage. Je nach Bedarf läßt sich diese leicht erweitern.

Die modifizierte URBESCHE Tabelle (Tab. 64 S. 443) bringt die Zulagemöglichkeiten entsprechend 100 Cal. Sie läßt sich an Hand von anderwertigen Nahrungstabellen beliebig noch weiter ergänzen.

Tabelle 63 Gewichtszustand trotz hochgradiger Unterernährung

Datum	Supp.	Zusammensetzung der Nahrung					Brutto-calorien einführ.	Calorien pro kg	Gewicht kg
		Milch g	Fleisch g	Gerstkei g	Brötchen g	Kompott g			
20 VII	—	150	200	400	—	—	805	8.5	101
21 VII	—	150	200	400	50	100	862	8.5	—
22 VII	—	150	200	400	50	200	965	9.5	—
23 VII	400	150	200	400	100	200	983	9.6	101
24 VII	200	150	200	400	100	200	989	9.6	—
25 VII	200	150	200	400	100	200	990	9.6	—
26 VII	400	150	200	400	100	200	1000	10.2	101
27 VII	400	150	200	400	100	200	1000	10.2	—
28 VII	400	150	200	400	100	200	1000	10.2	—
29 VII	400	150	200	400	100	200	1000	10.2	100.5
30 VII	400	150	200	400	100	200	1000	10	—
31 VII	400	150	200	400	100	200	1000	10	—
1 VIII	200	150	200	400	100	200	1000	10	101
2 VIII	200	150	200	400	100	200	1000	10	—
3 VIII	200	150	200	400	100	200	1000	10	—
4 VIII	200	150	200	400	100	200	1000	10	—
5 VIII	200	150	200	400	100	200	1000	10	—
6 VIII	200	150	200	400	100	200	1000	10	—
7 VIII	200	150	200	400	100	200	1000	10	—
8 VIII	200	150	200	400	100	200	1000	10	—
9 VIII	200	150	200	400	100	200	1000	10	—
10 VIII	200	150	200	400	100	200	1000	10	—
11 VIII	200	150	200	400	100	200	1000	10	—
12 VIII	200	150	200	400	100	200	1000	10	—
13 VIII	200	150	200	400	100	200	1000	10	—
14 VIII	200	150	200	400	100	200	1000	10	—
15 VIII	200	150	200	400	100	200	1000	10	—
16 VIII	200	150	200	400	100	200	1000	10	—

Auch der Wassergehalt der Kost muß bei der diätetischen Entfettung genau festgestellt werden. Die Annahme OERTELs und SCHWENNINGERS, daß Wasser den Fettansatz begünstige, als falsch erwiesen. Es waren das irrigge Schlüsse, die lediglich durch SALOMON u. s. als falsch erwiesen wurden. Es handelt sich bei beiden Gewichtskurven um Änderungen im Fettgehalt, nicht um solche im Wasserhaushalt. Es ist wie schon erwähnt, eine unbestrittene Tatsache, daß die Tendenz zum Wasseransatz zumal bei den vorwiegend endogenen Formen oft ganz gewaltig ist.

Besonders eindrucksvoll zeigt das folgende eigene Beobachtung (Tab. 69) bei einer 44-jährigen Frau von 154 cm Größe und 10.4 kg Gewicht mit typischer Anorektischer nach Oranokomie wegen Osteomalacie. Der mehrfach in langfristigen Expirationsversuchen festgestellte Bedarf schwankte zwischen 1083 bis 1083 Cal maximal und 1042 g minimal entsprechend 19–21.2 Cal/kg. Der tatsächliche Tagesbedarf

durfte bei etwa 100 Cal gelegen haben. In den ersten 16 Tagen gelang bei einer Unterernährung von etwa 0° des Bedarf auch schon relativ lang am eine Gewichtsabnahme von 4 kg. Dann aber stand das Gewicht trotz einer weiteren Reduktion der Nahrung ohne sonderliche rasche auf fast  $\frac{1}{2}$  des Bedarfs 93 Tage vollkommen still wie aus Tab. 69 hervorgeht.

Es besteht also ein tägliches Defizit von etwa 1600 Cal so daß in den angeführten 22 Tagen der Körper allein an Trockensubstanz etwa 3300 g eingebüßt haben muß. In gleicher Höhe muß also Wasser retiniert sein. Auch in den folgenden 47 Tagen sank das Gewicht bei gleich starker Unterernährung nur noch um 4,5 kg ab.

Gewiß ist die Tendenz zur Wasserretention nicht immer so groß nach meinen Erfahrungen auch ganz unabhängig von Störungen der Zirkulationsapparate im allgemeinen um so stärker je hochgradiger die Fettsucht ist.

Wie schon früher auseinandergesetzt entspricht das Gesamtgewicht der Nahrung ungefähr dem Wassergehalt + dem Oxydationswasser der Nahrung. In dem gegebenen Kostgerüst sind es 2015 g davon 785 g als reine Flüssigkeit. Auch dies sind Minimalzahlen die aber in ganz seltenen Fällen sofern nicht Kontraindikationen von anderer Seite bestehen nicht überschritten werden sollten. Für die Dauerbehandlung sind gewisse Konzessionen bis höchstens 1 Liter manchmal nicht zu umgehen. Unkontrolliertes Trinken von Flüssigkeit ist streng zu verbieten.

Schließlich ist auch der Salzgehalt der Kost nicht zu vernachlässigen. Salzreichtum befördert den Wasseransatz und muß daher in hydrophilen Fällen auf ein mit der Schmachthaftigkeit noch eben vertragliches Minimum herabgesetzt werden. evtl. kann der Kost Hosal oder Titrosalz *spezial* zugesetzt werden.

Bei der Dauerbehandlung werden in schweren Fällen wenn möglich wochentlich ein Gemüse Obst oder Milchtag (KISCH und ROMMELT) eingeschoben in denen man aber beim Frühstück vielleicht noch 20 g Toast und ein Ei gestattet. Im übrigen aber nur Gemüse und Obst bzw. Milch gibt in Mengen die etwa 1000 Cal insgesamt entsprechen. Vielfach ist an diesen Tagen Schonung hinsichtlich starker körperlicher Arbeiten geboten.

Von besonderen Entfettungskuren seien außer den genannten noch die *Milchkur* von MORITZ die *Kartoffelkur* von ROSENFELD die rein vegetarischen Kuren zu denen heute noch die sogenannte *Rohkost* hinzukommt kurz erwähnt. Die ursprünglich nur für Fettsüchtige mit Kreislaufstörungen empfohlene CARRELLsche Milchkost hat MORITZ ganz allgemein für die Behandlung der Fettleibigkeit empfohlen. Er riet so vielfach 20 cm<sup>3</sup> Milch täglich zu geben als in Zentimeter die Körperlänge über 100 cm hinausgeht also bei 180 cm  $80 \times 20 = 2000$  cm<sup>3</sup>.

Die großen Vorzüge solcher Milchdiäten ihre Einfachheit und Billigkeit sowie der für eine Entwässerung sehr zweckmäßige niedrige Salzgehalt liegen auf der Hand und haben ihr rasch Eingang verschafft. Als Dauerbehandlung stoßt sie jedoch auf Schwierigkeiten. Die N-Verluste können dabei wie schon MORITZ selbst und später HEDINGER UMBER (Z) JACOB u. a. zeigten recht beträchtlich werden. Ich selbst sehe darin wie schon oben erwähnt keinen so großen Nachteil zumal er nach HEDINGER durch Zulagen von 50 g Kohlenhydraten leicht herabgemindert werden kann. Wichtiger ist daß auf die Dauer fast stets subjektive Beschwerden eintreten wie Schwächegefühl Schwindel Herzklopfen herabgesetzte körperliche und geistige Leistungsfähigkeit. Auch erzeugt die Eintönigkeit und Fadheit des Geschmacks oft eine kaum noch zu überwindende Aversion gegen diese Nahrungs mittel. Auch ist die Flüssigkeitsmenge zu groß. Für die initiale Behandlung und als Einlage in die Dauerbehandlung besitzt die Milchkur aber zweifellos einen hohen Wert.

Von dem großen Volumen dem starken Kohlenhydratgehalt und Sättigungswert der Kartoffel ausgehend empfahl ROSENFELD seine *Kartoffelkur* die ursprünglich außerdem nur noch 200 g mageres Fleisch etwas Käse und Bouillon

vorsah. Später hat er sich dann allerdings durch Einbeziehung von anderen Nahrungsmitteln so erweitert, daß kaum noch der Name übrig geblieben ist. Die letzte Form, die er ihr gegeben hat, zeigt das deutlich.

Einzelne Kartoffeltage analog den Mischtagen haben H. SALONOV u. v. JACIC empfohlen.

Vegetarische Entfettungskuren rieten schon vor Jahrzehnten F. A. HOFFMAN und KOLITSCH durch ALBU R. BERO u. a. sind sie wieder modern geworden. Das große Volumen bei geringem Brennwert, der relativ hohe Kohlenhydrat- und Vitamingehalt, die den Darm anregende Wirkung sowie die Möglichkeit reicher Abwechslung sprechen durchaus für sie. Ein gewisser Nachteil besteht in der Eineißertheit einerseits und dem hohen Gehalt an Wasser und Salzen auf der anderen Seite. Auch hier stößt die Dauerbehandlung wegen der Peiziosigkeit meist auf Schwierigkeiten, es sei denn, daß es sich um Vegetarianer aus Prinzip handelt, die aber nur ein minimales Kontingent zur Fettsucht stellen.

Sehr zweckmäßig und angenehm dagegen sind in die Dauerdiät eingeschaltete rein vegetarische Tage.

Auch eine besondere Art des Vegetarianismus, die sogenannte *Kohlart*, kann in der Diät der Fettsüchtigen zeitweise dargereicht, sehr nützlich sein. Hinsichtlich Theorie und Praxis dieser Kohlarart sei auf das entsprechende Kapitel verwiesen.

### 4) Die Bewegungstherapie

Hat die diätetische Behandlung den Hauptzweck, die kalorischen und chemischen Einnahmen des Fettleibigen zu vermindern, so soll die Bewegungstherapie die entsprechenden Ausgaben vermehren. Ich verstehe darunter sämtliche Maßnahmen, welche durch Steigerung der Umsätze im Muskel die Gesamtverbrennungen erhöhen. Die hier vorliegenden Möglichkeiten sind außerordentlich zahlreich: Spaziergänge, Sport jeder Art, gymnastische Übungen, Bewegungen an Apparaten, Massage in jeder Form, Elektrizieren kommen in Betracht und lassen sich durch die Möglichkeit weitgehendster Variabilität in jedem Zweig sehr fein in ihren Optimum für den Einzelfall dosieren, wobei natürlich auch die individuell verschiedenen Liebhabeereien ein großes Wort mitzusprechen haben. Die Hauptsache ist, daß der Fettsüchtige der ja meist durch seine Fettleibigkeit träge wird, überhaupt zu vermehrter Muskeltatigkeit sich aufrafft. Art und Stärke wird bestimmt von der Leistungsfähigkeit der Zirkulationsorgane und der Höhe der Fettleibigkeit. Daß in insuffiziente oder an der Grenze der Kompensation stehende Herzen hier überhaupt keine besonderen Forderungen gestellt werden können, ist selbstverständlich.

Die einfachste Bewegungstherapie ist der Spaziergang. Er beansprucht der Hauptsache nach zwar nur die untere Extremität, vermag aber bei raschem Tempo und ansteigenden Wegen sehr erhebliche Stoffwechselsteigerungen auszulösen. OERTEL (2) hat hier durch Anlage von Terranharwegen mit genau bekannten Steigungen eine sehr feine und exakte Dosierung der Steigarbeit ermöglicht. Die bekannten Untersuchungen von ZUNTZ u. LATZKESTEIN zeigten schon für den Gesunden, daß die Anforderungen an die Oxydationen pro 1 kg/m Steigarbeit über 1000% größer sind als pro Meter Weglänge in der Ebene. ZUNTZ hat in folgender Tab. 70 für einige körperliche Leistungen bei einem Mann von 70 kg den Fettverbrauch berechnet. Bei Fettsüchtigen sind hier a priori noch größere Ausschläge zu erwarten. Leider gibt es nur wenige Untersuchungen darüber (JAQUET u. BYRGO; HAUSLEITER) und auch diese gestatten wegen der unexakten Anlage und Berechnung keine schlüssigen Ergebnisse. GESSLER hat zwar für die Dreharbeit die schon S. 383 erwähnte Feststellung machen können, daß der Fettleibige hier sogar mit größerem Nutzeffekt arbeitet als der Gesunde, die Berechnung

einer Übertragung auf die Steigarbeit bei der der Gewichsfaktor ganz anders zur Geltung kommt erscheint mir aber sehr fraglich. Daß bei bestehender oder durch die Steigarbeit ausgeloster Zirkulationsstörung der Nutzeffekt rapider sinkt ist selbstverständlich und für einen Fall auch von JAQUET u. SVENSON zahlenmäßig nachgewiesen.

Tabelle 70 *Fettverbrauch für körperliche Leistungen nach ZUBTZ u. KATZENSTEIN*

Bis 36 km Marschleistung horizontal	16 g
Bis 60 km Marschleistung horizontal	30 g
Bis 84 km Marschleistung horizontal	0 g
Ersteigung von 300 m Höhe bequemer Weg	169 g
Ersteigung von 300 m Höhe steiler Weg 3—68 ° Steigung	280 g
3 km Weg bei 10 ° Steigung	376 g
9 km Radfahren horizontal	231 g
9 km Radfahren horizontal	7 ° //
9 km Radfahren horizontal bei 3 % Steigung	384 g

Der Einfluß der verschiedensten Sportarten auf den Stoffwechsel der Gesunden ist in den letzten Jahren in steigendem Maße studiert worden (Zusammenfassung in dem ausgezeichneten Handbuch der Arbeitsphysiologie herausgegeben von E. ATZLER). Ein sehr empfehlenswerter ruhiger Sport ist das in Deutschland leider nur wenig gepflegte Golfspiel. EVANS (Z) erwähnt einen jungen Mann der zu atzlich zu seiner Diateinschränkung täglich 18 Partien Golf spielte und dadurch in 11 Wochen sein Körpergewicht von 220 1/4 Pfund um 52 1/4 Pfund auf sein Normalgewicht von 177 Pfund herabsetzen konnte.

Für die exakte Beurteilung der Stoffwechselsteigerung bei den verschiedenen Sportarten bei kranken insbesondere Fettsüchtigen fehlen noch alle exakten Grundlagen. So ist es der intuitiven Schätzung des Arztes überlassen was er im Einzelfall erlauben oder verbieten soll. In vielen Fällen bleibt nur das unter Umständen risikoreiche Ausprobieren übrig. Gerade beim Sport sind die Gefahren besonders groß da er bewußt oder unbewußt zum Wettbewerb führt und damit so sehr Affekt und Willen engagiert daß manchmal schon Gesunde das Maß ihrer Leistungsfähigkeit überschreiten. Daher ist im Zweifelsfalle der Verzicht bei sehr stark Übergewichtigen das Beste. Am empfehlenswertesten und harmlosesten auch für schwere Fälle ist die Hausgymnastik. Für die SCHREDER MÜLLER u. a. sehr zweckmäßige Vorschriften gegeben haben BIER hat vor allem Nachübungen empfohlen um auch das ästhetische Bedürfnis nach harmonischen Körperformen in den Dienst der Therapie zu stellen.

Die *Massage* kann sowohl eine passive wie eine aktive sein. Der Wert der ersten ist abgesehen von dem gewissen wohligen Gefühle das sie meist erzeugt recht problematisch. STÜVE u. LIEBER haben auf V. NOORDENS Veranlassung den Einfluß der passiven Massage auf den Gasstoffwechsel untersucht und dabei nur minimale Steigerungen gefunden. Ob es richtig ist daß wie manche Masseure immer wieder behaupten Fett mechanisch wegmassiert werden kann ist theoretisch denkbar aber praktisch noch nicht bewiesen. TH. BRÜGGER (Z) leugnet durchweg solche Möglichkeiten während FELLINGER (Z) sie bejaht. Es ist wahrscheinlich daß die auf faradischem Wege (nach BERGONIÉ SCHVETZ LEDUC NAGELSCHMIDT u. a. Lit. bei PERROT MATHIEU) erzeugten Muskelkontraktionen wirksam sind. Für den isolierten Muskel in seiner Gesamtheit gilt das Alles oder Nichts Gesetz anscheinend nicht denn es läßt sich durch gesteigerten Strom noch ein Plus an Energie herausholen. Ob das aber auch für die geschilderten Verfahren gilt bleibt noch zu erweisen.

Unter den elektrischen Verfahren hat zumal in Frankreich die BERGONIÉsche Methode weite Verbreitung gefunden. Ihr Prinzip besteht darin daß durch einen schwachen gleichmäßigen faradischen Strom (8—10 Volt) der rhythmisch unter

brochen den ganzen Körper durchfließt gleichzeitig sämtliche Körpermuskeln periodisch kräftig kontrahiert werden. Die Sitzungen betragen durchschnittlich 1 Std täglich. Der Stoffwechsel wird tatsächlich gesteigert (Wolff) und zwar entspricht 20 min BERGOWSKISIEREN einer Stoffwechselsteigerung, wie bei 1 km Marsch. Von verschiedenen Seiten wird über günstige Erfolge berichtet. Am meisten eignen sich für diese Methoden solche Fettleibige, die infolge von Kreislaufstörungen, Nerven- oder Gelenkerkrankungen auf aktive Muskeltätigkeit mehr oder weniger weitgehend verzichten müssen. Bei dem geringen oxydativen Effekt ist der Einfluß auf die Fettsucht natürlich nur gering. Daher wird heute diese Methode in Deutschland kaum noch angewandt und ist auch in Frankreich weitgehend verlassen. Hochfrequenzströme lassen nach DOMO u. GRAU die Oxydationen unbeeinflusst.

Etwas anders liegt die Frage für die aktive d. h. die Selbstmassage, die in Form der Punktmassage angewiesen wird. Leitend ist auch hier wie bei jeder Form der Massage die Annahme, daß stärkerer rhythmischer Druck auf Unterhautgewebe und Muskulatur eine vermehrte Durchblutung und einen vermehrten Abtransport des Fettes zur Folge hat. An und für sich ist das auch möglich, aber meines Wissens bisher noch nie bewiesen. Sicher scheint mir nur das eine, daß eine energisch durchgeführte Selbstmassage wie jede intensive Muskeltätigkeit zu recht erheblichen Stoffwechselsteigerungen Anlaß geben kann. Wir hatten hier also nur eine besondere Variante der Zimmergymnastik vor uns. Das gleiche gilt für die Rollmassage, die in Amerika viel zur Anwendung kommt und auch bei uns manche Anhänger gefunden hat. Auch hier dürfte wenn überhaupt die Pressung der subcutanen Fettpolster nur von untergeordneter Bedeutung sein.

#### d) Die Behandlung mit Trink- und Bädakuren

Der Einfluß höherer Trinkkuren auf den Gesamtumsatz ist außerordentlich gering. V. NOORDEEN schätzt ihn in günstigsten Fällen (bei großen Wassermengen, sehr niedriger Temperatur und kräftiger Darmwirkung) auf etwa 100 Cal = etwa 12 g Fett täglich (vgl. Lit. bei V. NOORDEEN u. V. DAPPER).

In Betracht kommen die gabelsalzhaltigen Mineralquellen in Karlsbad, Marienbad, Mergentheim, Neuenahr, Tarasp, die Bitterwasser Apenta, Hunyadi Janos, Eau de Rubinst sowie Hochsalzthermen Homburg, Kissingen, Vieh, Wiesbaden. SALOMON findet nach Genuß von  $\frac{3}{4}$  Liter Rakoczy-Brunnen (Hasingen) nur eine Steigerung von 15,5—23,9 Cal. Eine regelmäßige, sichere Stoffwechselsteigerung (bis 20%) beobachteten STRECK u. CREUZ an meiner früheren Klinik schon bei mäßigen, nicht zu Durchfällen führenden Dosen der neuen Karlsquelle in Mergentheim. An welchen Bestandteil diese bemerkenswerte Wirkung geknüpft ist, wissen wir noch nicht.

Ein großer Vorteil der genannten Mineralwasser ist die Anregung der Darmtätigkeit, die bei Fettleibigkeit aus den verschiedensten Gründen (mechanische Behinderung, einseitige Kost, verminderte Körperbewegung usw.) ja meist darniederliegt. Nur müssen sie dann in solchen Mengen gegeben werden, daß der Stuhl gerade dickbreig wird. Wegen der damit oft verbundenen Beschränkung wird aber vielfach die Grenze nicht erreicht. Die verminderte Resorption calorisches wirksamer Substanzen scheint bei der üblichen Dosierung nur sehr gering zu sein. V. NOORDEEN u. V. DAPPER veranschlagen sie auf höchstens 2 g Eiweiß und 1—2 g Fett. Wichtiger ist bei stärkerer abführender Wirkung, am besten bei Apenta, die Wasserentziehung. Wählt man aber hier die Dosen nicht richtig, so kann bei hydrophilen Fettsüchtigen genau der gegenteilige Effekt eintreten. Manche Bädakur hat aus diesem Grunde mit einer Enttäuschung hinsichtlich des Gewichts abgeschlossen.

Wenn ich demnach auch die direkten Einwirkungen der Trinkkuren in den genannten Badeorten nicht sehr hoch veranschlage, so ist doch unter Leitung guter

## Die Behandlung mit Trink- und Bädern

Ärzte die Kombination von vielen zweckmäßigen Maßnahmen bei den ihrem Milieu entzogenen Kranken so günstig, daß Entfettungskuren an solchen Orten zumal als initiale nur dringend empfohlen werden können, besonders wenn ihre Undurchführbarkeit zu Hause sich erwiesen hat.

Auch die *Hydrotherapie von außen* (Zusammenfassung bei M. MATTHES) muß hier Erwähnung finden. Jedes unterhalb der kritischen Temperatur gelegene Bad entzieht dem Körper Wärme. Die Steigerungen des Fettumsatzes die RUBNER für fallende Temperaturen eines einstündigen Bades berechnete (Lit. bei M. MATTHES) sind zu eifrig zu hoch gegriffen, da die LIEBERMEISTERSCHEN Zahlen keine geeignete Grundlage für die Berechnung bilden und die Glykogenverbrennung, welche sicher den Hauptteil der Steigerung bestreitet, nicht berücksichtigt wurde.

Trotzdem ist der Gesamteffekt hinsichtlich der Calorienmehrproduktion infolge Anpannung der chemischen Wärmeregulation ein beträchtlicher. Bei kalten Duschen von 16°C kann die Steigerung allerdings auf kurze Zeit zusammengedrängt sogar 110% betragen. Leider fehlen auch hier wieder entsprechende Versuche bei Fettsüchtigen, die doch hinsichtlich ihrer Wärmeregulation ganz anders gestellt sind als Gesunde. Wichtiger als die oxydative Wirkung sind die subjektiven Wirkungen des Bades. Auch den Fettleibigen kommen sie zugute, so daß WINTERWITZ u. NOORDEN (Z) u. a. mit vollem Rechte der Kaltwasserbehandlung das Wort redeten.

Durch heiße Bäder lassen sich bei Fettsüchtigen leichter noch als bei Normalen Wärmestauungen mit Hyperthermie und Stoffwechselsteigerungen erzielen, wenn sie genügend lang ausgedehnt werden. Der oxydative Effekt kann bis 110% ansteigen und länger andauern (WINTERWITZ). Die Gewichtsabnahmen können manchmal sehr beträchtlich sein (1–2 kg) beruhen aber der Hauptsache nach auf Wasseraustragen, besonders durch den Schweiß.

Beliebt sind die römisch-irischen Bäder, welche intensive Temperaturschwankungen in rascher Folge mit Massage verbinden und oft vor allem infolge profuser Schweißgewaltige Gewichtsstürze hervorrufen können. Leider stellen sie sehr erhebliche Anforderungen an Herz und Gefäßsystem, so daß Fettleibige über 50 Jahren alt auch schon darunter Kranke mit Neigung zu labilem Hochdruck oder Herzstörungen solche Gewalkuren die oft genug mit Apoplexien oder Herzschwachen endigen, unterlassen müssen. Auch die „Sauna“ gehört in dieses Gebiet, wenn sie auch für die vorliegenden Zwecke weit weniger wirksam ist, dafür aber auch viel weniger anstrengt und gefährdet.

Ein besonderes Kapitel bildet die *Baderbehandlung* bei Fettsüchtigen mit Zirkulationsstörungen. Sie richtet sich nach den allgemeinen Grundsätzen bei Herzkranken überhaupt (vgl. die Lehrbücher der Herzkrankheiten). Kohlensäurebäder von geeigneter Temperatur und Dauer setzen wie vor allem O. MÜLLER schon Arbeiten zeigen durch Erweiterung der Hautgefäße den Blutdruck herab. Auch gibt es zweifellos Fälle, in denen leichte Herzinsuffizienzen günstig beeinflusst werden, doch sollte man im allgemeinen derartige Kranke von der Baderbehandlung ausschließen und höchstens nach erfolgreicher Digitalisierung ihr vorsichtig unterwerfen.

Ebenso ist bei Nierenkomplikationen, zumal Schrumpfniere, äußerste Vorsicht am Platze. Heiße Bäder sind hier unter allen Umständen streng kontraindiziert, da die kaum vermeidbaren Steigerungen des schon überhöhten Blutdruckes starke Lebensgefahren involvieren. Auch Wärmeapplikation in anderer Form darf hier nur unter Blutdruckkontrolle lokal vorgenommen werden.

Alles in allem sind wenig wirksame, haben aber im Gesamtgefüge der Fettsüchtbehandlung ihren berechtigten Platz als mithelfende Prozeduren.

### ε) Die medikamentöse Behandlung

Ganz allgemein gilt der Grundsatz daß wir bei der Behandlung von Fettleibigen nur dann zu Medikamenten greifen sollten wenn die diätetische physikalische und Übungsbehandlung auf große Schwierigkeiten stößt oder nicht den erwünschten Erfolg hat. Sie können wohl eine Verstärkung aber nie einen Ersatz für die Unterernährung bringen. Auch sie wirken entweder auf die Einnahmen oder die Ausgabenseite der Energiebilanz der Kranken.

#### αα) Die Behandlung mit hormonalen Präparaten

An der Spitze der Medikamente in der Behandlung der Fettsucht stehen die *Präparate oder wirksamen Stoffe der Schilddrüse*. Hier liegt für viele Fälle eine kausale und spezifische Therapie vor. Wie im Kapitel über Pathogenese auseinandergesetzt wurde ist verminderte Schilddrüsenaktivität oft die Ursache für das Entstehen der Fettleibigkeit. Es gilt das nicht nur für die sehr seltenen Fälle in denen die verminderte Thyreoideafunktion schon im Grundumsatzversuch im Sinne einer deutlichen Herabsetzung der Wärmeproduktion zum Ausdruck kommt. Viel häufiger dürfte funktionelle Minderwertigkeit dieser endokrinen Drüse in der spezifisch dynamischen Wirkung sich äußern. Wie ECKSTEIN u. GRAFE zeigten führt die Exstirpation der Schilddrüse nicht nur zur Verminderung des Grundumsatzes sondern auch der Oxydationssteigerung nach Nahrungszufuhr. Tiere die vorher eine starke Vermehrung der Nahrungszufuhr mit einer starken Luxuskonsumtion d. h. einer gewaltigen progressiv bis zu einem gewissen Maximum sich steigenden sekundären spezifisch dynamischen Oxydation beantworteten und so der Entwicklung einer Fettsucht entgegenarbeiteten verlieren nach Beseitigung der Schilddrüse diese Fähigkeit und werden fett. So konnte die Hypothese aufgestellt werden daß die Ursache der Fettsucht in manchen Fällen in einer relativen Schilddrüseninsuffizienz gelegen sei. In welchem Umfange das zutrifft läßt sich schwer beweisen doch dürfte ein Teil der mit abnorm niedrigem Stoffwechsel einhergehenden Formen hierher gehören. V. NOORDYK (Z) meinte daß letzten Endes jede sogenannte endogene Fettsucht thyreoogen bedingt sei indem selbst bei primären Anomalien anderer Inkretdrüsen wie z. B. der Ovarien oder der Hypophyse eine Thyreoiderschwäche in dem Sinne vorliege daß diese Inkretdrüse nicht imstande ist kompensatorisch die Defekte der anderen hinsichtlich auszugleichen eine Annahme die allerdings heute nicht mehr haltbar ist.

Wie so oft in der Medizin ist auch hier die Praxis der Theorie wegberaubend vorausgeeilt. Es war ein wichtiges Ereignis in der Geschichte der Therapie der Fettsucht als 1893/94 gleichzeitig und unabhängig voneinander POTMAN in Amerika, LORKE DAVIES in England und H. WENDELSTADT in Deutschland die Wirksamkeit der Schilddrüsenextrakte entdeckten und sofort die therapeutischen Konsequenzen zogen bzw. dazu Veranlassung gaben (vgl. vor allem LEICHTENSTERN, EWALD und MAGNUS LEVI). Es zeigte sich daß hier ein hochwirksames Stimulanz für den gesamten Zellstoffwechsel insbesondere den Gesamtumsatz den Eiweißstoffwechsel und Wasserhaushalt vorliegt.

Die Reaktionen auf alle diese Teilfaktoren fielen in den zahlreichen darüber angestellten Untersuchungen [Lit. bei E. CRAPE (Z)] außerordentlich wechselnd aus. Zwischen fehlenden unsicheren und starken Einwirkungen finden sich alle Zwischenstufen. Das gilt sowohl für Normale wie für Fettsüchtige. Die Ursache für dies individuell so verschiedene Verhalten scheint mir abgesehen von der Dosierung und der Ungleichmäßigkeit der Präparate in der wechselnden Leistungsfähigkeit der Schilddrüse des jeweils Untersuchten zu liegen. Maximale Wirkung von größter Pegelmäßigkeit zeigen Myxodemkranke so gut wie keine Wirkungen Basedow Kranke (PLUMMER u. BOOTHBY).

Die prinzipiellen Tatsachen wurden schon sämtlich bei der oralen Zufuhr getrockneter tierischer Schilddrüse fest gestellt. Da diese Präparate aber vielfach sehr ungleich in ihrem Gehalt an der wirksamen Substanz waren und daher gerade in therapeutischer Hinsicht große Unsicherheiten mit sich brachten, stellte sich immer mehr die Notwendigkeit heraus, die Präparate zu standardisieren oder möglichst durch die wirksame Substanz in reiner Form zu ersetzen. Beide Wege sind mit Erfolg beschritten und haben daher die Schilddrüsentherapie der Fettleibigkeit auf eine viel zuverlässigere Basis gestellt wie früher. Für die Eichung stehen 3 Methoden zur Verfügung (Zusammenf. und Lit. bei TRENDLENBURG) die Bestimmung des Jodgehaltes, die Acetonitrilreaktion (nach REID HUNT sowie STRAUB) und der Respiationsversuch. Die erste in den meisten Pharmakopoen vorgeschriebene Methode ist am einfachsten, sichert aber nicht ganz gegen Verfälschungen mit unwirksamen Jodpräparaten. Die Acetonitrilprobe beruht darauf, daß nach PERD HUNT Thyreoidinfütterung bei Mäusen in ganz spezifischer und quantitativ verwertbarer Weise die Resistenz gegen das giftige Acetonitril steigert. Die Prüfung der stoffwechselsteigernden Wirkung im Respiationsversuch ist zwar besonders wichtig, da wir ja gerade diesen Effekt therapeutisch benutzen wollen, eignet sich aber wegen der großen individuellen Reaktionsverschiedenheiten wenig zur quantitativen Prüfung. Auch Versuche über Wachstum und Metamorphose von Froschlärven sind als Testobjekt verwandt worden (ABDERHALDEN u. Mitarbeiter). Für die Thyreoidbehandlung sollte man heute ähnlich wie bei der Digitalistherapie am besten in der geschilderten Weise standardisierte Präparate wie das Inkretan der Promontwerke, das Thyreoiddispert der Krause Mediz. Gesellschaft, das besonders gute Thyreoidin (Merck), Thyreoglandol, Thyreototal, Thyreohorm, Thyreoides, Henning, Thyreoprotein, Asta, Degrasin, Elthyrin, Novothyril, Thyroton, Thyreo-Mack u. a. benutzen.

Noch einen Schritt weiter, auch in therapeutischer Pichtung, führte die Isolierung der wirksamsten Substanz der Schilddrüse, des Thyroxins, durch KENDALL. Wenn die von ihm gefundene Konstitutionsformel sich auch nicht als richtig erwies, so sind seine Arbeiten doch bahnbrechend gewesen. Die letzte Krönung der durch Jahrzehnte sich hinziehenden Untersuchungen über die wirksame Schilddrüsen-substanz brachte dann die richtige Konstitutionsformel (Dijodoxyphenyläther des Dijodthyrosins) und Synthese des Thyroxins durch HARRINGTON u. BARGER im Jahre 1926. Auf diesem Verfahren fußend, das großzügig die Technik zur Verfügung gestellt wurde, bringen die chemischen Werke von Hoffmann-La Roche in Basel, von Henning in Berlin u. a. Thyroxin in den Handel. Ein davon unabhängiges Verfahren benutzten Schering, Kalilbaum. Der große Vorteil dieser reinen Präparate beruht darin, daß sie intravenös oder subcutan injiziert mit Sicherheit bei jedem Gesunden und Fettsüchtigen eine Steigerung des respiratorischen Gaswechsels hervorrufen. Nach den sehr ausgedehnten systematischen Untersuchungen vor allem von PLUMMER u. BOOTHBY steigert 1 mg subcutan den Stoffwechsel um 2–3%, 2 mg: v. um 20–30%, 3 mg sogar um 60%. Der orale Effekt ist weit geringer. Gaben von 1 mg täglich sind beim Gesunden selbst bei längerer Darreichung meist unwirksam, während 16 mg den erniedrigten Umsatz von Myxodemkranken und endogen Fettsüchtigen auf normale Höhe bringen können. Ein Effekt der bei dieser Form der Darreichung ähnlich wie bei den älteren Präparaten nicht sofort, sondern erst nach Tagen auftritt. So klar die theoretischen Vorteile des Thyroxins auf der Hand liegen, so läßt sich über die praktische Bedeutung auch heute noch nichts Abschließendes sagen. VAN NOORDEN äußerte sich etwas skeptisch, da die wirksame und toxische Dosis ihm zu nahe beieinander zu liegen schienen. SCHITTLENFLM u. EISEN fanden im Gegensatz dazu mit dem Scheringschen Präparate eine mildere Wirkung bei Fettsüchtigen gegenüber den üblichen Organpräparaten.



Die Erfahrungen unserer Klinik mit dem Thyroxin von L. Roche und Hennig waren durchaus günstig die oralen Dosen liegen wie wir in Übereinstimmung mit SCHUTTENHELM u. EISLER fanden bei 4—8 mg täglich nur einmal sahen wir nach 1 mg subcutaner Zufuhr Zittern und Unruhe. Wir verglichen die Wirkungen mit Thyreoglandol und konnten sichere Unterschiede dabei nicht finden. Es wird noch mancher Erfahrungen bedürfen bis die entscheidende Frage ob das Thyroxin in jeder Beziehung einen vollwertigen Ersatz der Thyreoidesamtsubstanzen darstellt beantwortet werden kann. Eine Überlegenheit scheint mir vorderhand nur für die subcutane und intravenöse Therapie zu bestehen. Letztere kommt immer nur für einzelne Fälle vorübergehend in Betracht und kann manchmal zu unangenehmen Nebenerscheinungen wie Übelkeit Kopfschmerzen Zittern Schwindel sogar Fieber führen. Nebenwirkungen können überhaupt bei Darreichung jeder Art von Schilddrüsenpräparaten vorkommen vor allem wenn sie nicht unter mitterierend gegeben werden und zu kumulationserscheinungen führen (EICHMOLTZ). Es ist das von vornherein zu erwarten da hier ein sehr differentes Mittel zur Verfügung steht. Die Störungen liegen alle in der Richtung der thyreotoxischen Symptome Herzklopfen nervöse Unruhe bis zum Zittern Schwitzen Glykosurie vermehrter Eiweißzerfall usw.

Diese Nachteile waren es welche zu Anfang die Schilddrüsenpräparate in Mißkredit gebracht haben weil die Laienwelt sich damals auf sie stürzte und sie in viel zu großen Mengen konsumierte. Bei älteren Ärzten die diese Schädigungen miterlebten besteht auch heute vielfach eine große Scheu vor diesem Mittel. Auch manche jüngere Klinik sind sehr zurückhaltend. So will EVANS (Z) Schilddrüsenpräparate nur bei Fettsucht mit Stoffwechselsenkungen geben und warnt vor Verwendung bei Kindern vor allem Mädchen besonders in der Pubertätszeit wegen der Rückwirkung auf die Keimdrüsen. Eine zu starke Einschränkung der Indikationen scheint mir aber unbegründet. Richtig dosiert haben wir hier eine Substanz von höchster Wirksamkeit vor uns die für die Behandlung Fettsüchtiger in vielen Fällen nicht mehr entbehrt werden kann auch wegen seiner günstigen Wirkungen auf den Wasserhaushalt. Ich halte es auch nicht für richtig sie nur wie v. NOORDEN es will für die sogenannte endogene Fettsucht zu reservieren wenn sie da sicher auch am meisten angebracht und am sichersten wirkt. Da die Grenzen zwischen exogener und endogener Form durchaus fließend sind eignen sich in E alle Fälle von Fettsucht dafür sofern eine gewissenhaft durchgeführte richtige diätetische und Übungsbehandlung allein nicht Genügendes erreicht.

Mir hat sich für schwere Fälle am besten folgende an und abschwellende Behandlung bewährt

1 Woche	1mal täglich 0.3 Thyreoidin Merck oder anderes Präparat (oder 3mal 0.1g)
2	2
3	3
3	3
4	3
5	2
6	1
7 u. 8	Pause wenn nötig dann wie vorher auf und absteigend weitergeben

v. ROMBERG empfahl eine stoßweise Behandlung (3—6 × 0.3 Thyreoidin) einen Tag um thyreotoxische Erscheinungen zu vermeiden. Die Erfahrung zeigt daß je schwerer die Fettsucht ist um so größere Dosen vertragen werden können. Selbstverständlich müssen die Kranken auf die Möglichkeit und Art unangenehmer Nebenwirkungen (Herzklopfen Tremor sonstiges Zittern Wallungen Schwitzen Neuralgien Migräneanfälle usw.) aufmerksam gemacht werden und dann behufs Revision der Verordnungen und Urinkontrolle (Zucker) sich wieder beim

Ärzte einfinden. Unter diesen Kautelen kann aber meines Frachtens kein Schaden angerichtet werden. Allerdings ist es richtig, daß nicht in allen Fällen von Fettsucht eine Steigerung des Umsatzes mit Thyreoidexrparaten bewirkt wird. Das hat schon MAGNUS LEVY gezeigt. Zum Teil waren auch die Untersuchungen nicht zweckmäßig angelegt.

Eine besondere Frage ist, ob bei Thyreoidinbehandlung eine Änderung der diätetischen Vorschriften vorgenommen werden soll. V. NOORDEN (Z) rat von gleichzeitiger Nahrungsbeschränkung ab, da sonst die N-Verluste des Körpers zu groß werden. UMBER (Z) und LICHTWITZ (Z) nehmen einen vermittelnden Standpunkt ein, indem sie eine nur maßige calorische Einschränkung mit mindestens 100 g Eiweiß bis auf  $\frac{2}{3}$  des Bedarfs gestatten. Ich beurteile die Eiweißverluste wie schon oben erwähnt wesentlich anders und rate in schweren Fällen stets dazu, die Unterernährung sowohl bei der initialen wie bei der Dauerdiät, wenn möglich in voller Stärke mit dem Thyreoidin zu kombinieren. Tut man das nicht, so beraubt man sich aller Erfolge dieser kombinierten Behandlung. Was hat es für einen Zweck, so viel Calorien wieder zuzulegen, wie das Thyreoidin günstigstenfalls mehr zersetzt? Es kommt das einem Verzicht auf eine wirkame Behandlung gleich. Gewiß wird nicht in allen Fällen die Kombinationstherapie in ihrer vollen Stärke auf die Dauer durchführbar sein. Da sie aber nur unter ärztlicher Aufsicht durchgeführt werden soll, so besteht beim Auftreten von Beschwerden jederzeit die Möglichkeit, nach der einen oder anderen Seite Abänderungen vorzunehmen. Eine Sonderfrage ist, ob Kranke mit Thyreoidin-Behandlung und starker Nahrungseinschränkung ins Bett gehören. Ich bin im allgemeinen dagegen, doch muß von Fall zu Fall entschieden werden. Kranke ohne Beschwerden können meines Frachtens sogar ihrem Berufe nachgehen, wenn er keine stärkeren körperlichen Leistungen erfordert.

Da Fettsucht auch hypophysären und ovariellen Ursprungs sein kann, lag es nahe, in entsprechenden Fällen auch die Hormone dieser Inkretdrüsen therapeutisch heranzuziehen. KASTNER u. Mitarb. vertraten den Standpunkt, daß für die dynamische Wirkung der Nahrung die Hypophyse wichtiger sei als die Schilddrüse. In diesem Sinne sprach auch eine Umsatzsteigerung durch *Hypophysenpräparate*. Die Richtigkeit dieser Vorstellungen ist vielfach bestritten worden, vor allem von BREDI. Gleichwohl ist zugegeben, daß Hypophysenpräparate (Pituitrin, Hypophysin, Lituglandol, Hypophysin Anterior usw.) in einzelnen Fällen allerdings stoffwechselsteigernd wirken. Daher kombiniere ich ähnlich wie auch LICHTWITZ (Z) in Fällen, in denen auch die kombinierte Diät-Thyreoidintherapie nicht genügend weiterführt, diese mit Hypophysenpräparaten und glaube dadurch manchmal weiter gekommen zu sein.

Die Bedeutung der Ovarien für den Gesamtstoffwechsel und die Genese der klimakterischen Fettsucht ist über jeden Zweifel erhaben. Es fehlt auch nicht an Präparaten, die die wirksame Substanz der Keimdrüsen enthalten sollen. Die Technik ist aber hier anscheinend noch weit zurück gegenüber den Fortschritten bei anderen Inkretdrüsen-Stoffwechselsteigerungen und für einzelne Präparate wie Biovar, Oophoron, Luteoglandol, Ovovop, Cyren B und II forte sowie andere weibliche und männliche Sexualhormone in einzelnen Fällen beschrieben. Ein sicheres Urteil für die Wirkungsweise bei Fettsüchtigen vermochte ich weder aus eigener Beobachtung noch aus der Literatur zu gewinnen. Es hat mich das aber nicht abgehalten, bei schwerer Kastrationsfettsucht auch von diesen Hormonen neben den anderen beiden Gebrauch zu machen. Sehr zweckmäßig scheint das Progynon (Schering) und das Cyren in hoher Dosierung zu sein.

Darüber hinaus gibt es auch Kombinationspräparate, welche mehrere wirksame Hormone zusammen enthalten wie das *Lapolsyn*, das *Levthormon* und *Incretan*. In einzelnen Fällen hatte auch ich den Eindruck, daß man mit

Kombinationen weiterkommt als mit Thyroideapreparaten allein doch wird auch dies im Einzelfalle oft schwer exakt beweisen lassen

Das Bedenken von LICHTWITZ daß fertige Kombinationspräparate dem Arzte die Initiative aus der Hand nehmen hat eine gewisse Berechtigung Für ernster halte ich angesichts der trüben Erfahrungen von TRENDLENBURG und JASSER mit der Wirksamkeit der Hormonpräparate des Handels den Einwand daß bei den Mischpräparaten schwer zu entscheiden ist ob sie die einzelnen Hormone wirklich in optimal wirksamer Form enthalten

### *ββ) Anderweitige medikamentöse Therapie*

Die Verwendung nicht hormonaler Substanzen in der Therapie der Fettsucht steht an Bedeutung weit hinter derjenigen des Thyroidins und der anderen Inkrete zurück Selbst im günstigsten Falle sind die Wirkungen viel schwächer und unsicherer

An erster Stelle ist das Jod zu erwähnen Schon alte chinesische Ärzte verwendeten jodhaltige Drogen als Entfettungsmittel erst recht war es seit der Entdeckung des reinen Metalls durch COURTOIS (1811) der Fall Nach unzähligen klinischen Erfahrungen kann es auch keinem Zweifel unterliegen daß bei einzelnen Fettsüchtigen große und lange genommene Joddosen zur Abmagerung führen Es fragt sich nur wie dies zustande kommt Zunächst konnte man an eine oxydationssteigernde Wirkung denken Schon ältere Versuche von MACVUS LEVY fanden keinen Einfluß bei normalen Menschen Zu Stoffwechselsteigerungen kommt es anscheinend nur dann wenn keine Strumen vorhanden sind dann scheinen sie auch die Pegel zu sein Diese Tatsache steht in einem gewissen Gegensatz zu den Untersuchungen von PLUMMER und anderen amerikanischen Forschern daß hohe Joddosen die oft sehr beträchtliche Stoffwechselerhöhung bei M. BASEDOW herabzusetzen vermögen In Amerika und vielfach auch in Deutschland wird eine energische Jodtherapie geradezu als Vorbereitung für die Operationen von BASEDOW Strumen empfohlen Wir können dies nur bestätigen und vermissen selten ein Absinken (vgl. MARK) In Süddeutschland und in der Schweiz sieht man im Gegenteil oft genug eine BASEDOWsche Krankheit unter Jodbehandlung entstehen während nach meinen Rostocker Erfahrungen die Jodempfindlichkeit in Norddeutschland viel geringer ist und nach Mitteilung von PETRÉV und anderen skandinavischen Ärzten in den nördlichen Ländern minimal wird Jodstoffwechsel und Wirkung einerseits und die regional verschiedene Schilddrüsenbeschaffenheit andererseits sind so nahe und kompliziert miteinander verknüpft daß hier noch viele Patsel zu lösen sind Theoretisch und praktisch von Interesse ist das von den Promontawerlen in den Handel gebrachte Jodgorgon ein Diodotyrosin das nach HARRINGTON nahe Beziehungen zum Thyroxin hat Hier liegt ein Präparat vor das Jod und Schilddrüsenwirkung in milder Form miteinander kombiniert Nach meinen eigenen Erfahrungen ist es nicht sehr wirksam Die Tatsache daß nur Menschen mit Strumen auf Jod mit Oxydationssteigerungen reagieren spricht dafür daß in diesen Fällen das Jodthyroxin mobilisierend wirkt Es wurde also in diesen Fällen letzten Endes eine Autothyreoidintherapie vorliegen Aus diesen Erfahrungen heraus empfehle ich eine vorsichtige Jodtherapie bei Fettsüchtigen mit Struma Unter ärztlicher Kontrolle und bei vernünftigen Kranken lassen sich die Gefahren einer Basedowisierung die nach v. NOORDEN (2) im höheren Alter offenbar groß sind vermeiden Jodpräparate (Jodglydin Jodipin Diodyl usw.) 1—3 Tabletten täglich werden meist gut vertragen Wegen der Verzögerung der Ausscheidung bestehen Kontraindikationen bei Komplikationen mit Nephritis und Schrumpfnieren (v. NOORDEN v. ROZMARIN u. a.) Starke Perzessionserscheinungen von seiten der Atemwege und der Haut zwingen häufig zur Einstellung der

Jodmedikation während leichte dyspeptische Beschwerden soweit sie vor allem nur den Appetit beeinträchtigen gerne in Kauf genommen werden weil sie die diätetische Therapie die stets mit der Jodbehandlung kombiniert werden sollte erleichtern

Jodhaltig ist auch der zuerst von DUCHESTE DUPARI für die Fettsuchtbehandlung empfohlene *Blasentanz* (*Fucus vesiculosus*) offenbar ein uraltes Heilmittel das als getrocknetes Pulver oder wässrig alkoholischer Extrakt gegeben wurde In Verbindung mit Abfuhrmitteln kam er Anfang des Jahrhunderts als *Corpoin* in den Handel H SALOMON (unter v NOORDEN) beobachtete auch starke Gewichtsabnahmen ohne Veränderung des Ernährungsregimes Der Gastoßwechsel war deutlich gesteigert noch mehr der Eiweißumsatz so daß von SALOMON und v NOORDEN die Möglichkeit einer Beimischung von Schilddrüsenpräparaten erortet wurde um so mehr als selbst hergestellte Extrakte und das reine Präparat keinen Einfluß zeigten

Ein Entfettungsmittel bedeutet nur dann einen wirklichen Fortschritt wenn entweder im Respirationsversuch seine oxydationssteigernde Wirkung auf Grundumsatz bzw dynamische Wirkung nachgewiesen werden kann oder gezeigt wird daß das bei gleichen diätetischem und motorischem Verhalten konstant gebliebene Gewicht nach Applikation des neuen Mittels absinkt

Auch das Bor und seine Derivate sind für die Therapie der Fettleibigkeit herangezogen worden anscheinend zuerst von C GERHAEDT Maßgebend dafür waren ältere Tierversuche von TH FORSTER CUTTENDEY und CLES (Lit bei Post) sowie der Nachweis einer Stoffwechselsteigerung durch POST die LOWRY allerdings für kastrierte Tiere nicht bestätigen konnte *Günstig ist die abführende Wirkung des Bor mit ihrer konsekutiven Verminderung der Resorption* Obwohl die Bortherapie wegen ihrer theoretischen Grundlagen die allerdings wohl noch weiter vertieft werden mußten in mancher Beziehung recht aussichtsreich erscheint ist sie heute fast in Vergessenheit geraten Ich kenne aus neuerer Zeit nur das Adiposan von dem ich in manchen Fällen Gutes sah hin und wieder allerdings auch stürmische Durchfälle *Günstig ist auch die Beeinträchtigung des Appetits*

Zur Unterdrückung des lästigen Hungergefühls und zur Erzielung einer gewissen battigung trotz kalorienarmer Nahrung ist von Schering Kabibaum ein Präparat mit Namen *DeLorpa* eingeführt Es ist ein getrockneter Pflanzenschleim mit hoher (bis 8facher) Quellbarkeit Vor der Nahrung in Mengen von 1—2 Kaffeelöffeln mit etwas Wasser heruntergeschluckt nimmt es Magen und Darm ein großes Volumen ein ohne selbst der Verdauung zu unterliegen Es entzieht dem Körper Wasser und übt ähnlich wie das Pegulin eine geringe laxierende Wirkung aus FISCHL berichtete über gute Erfolge Auch die an unserer Klinik gemachten Erfahrungen waren manchmal durchaus günstig so daß DeLorpa das so starke Hungergefühl die Durchführung von Unternahrungskurven erleichtert empfohlen werden kann Manchmal treten allerdings nach einnahme Druckgefühle im Abdomen auf Selbstverständlich kommt dem Medizikament keinerlei direkte Wirkung auf den Fetthaushalt zu Auf einem ähnlichen Prinzip beruht da heute für die Behandlung der Fettucht stark angepriesene Präparat *Komog* (Chem. pharmakologische Fabrik Mueh in Bad Soden)

Ein weiteres besonders wertvolles Unterstützungsmittel bei der Diät ist wegen seiner außerordentlich starken Wirkung auf Wasser und Salzhaushalt *Novuzurrol* bzw *Salyrgran* eine komplexe Hg Verbindung des salicyllallylanthranilsäure sauren Natriums die in 10%iger steriler Lösung in Ampullen in den Handel kommt Die diuretische selbst dem Thyreoidin überlegene Wirkung die er Mittel insbesondere des Salyrgrans ist so groß daß sie in der Regel schon nach intravenöser oder intramuskulärer Injektion von 1 cm<sup>3</sup> selbst beim Gesunden im Wasserergleichgewicht eintritt Erst recht groß sind die Erfolge bei Herzinsuffizienzen ja selbst bei Ergüssen die wie Ascites und Exsudate der großen Körperhöhlen nicht auf Störungen beruhen kann die Diurese mehrere Liter betragen Auch bei Fettleibigen sieht man die besten Wirkungen aber auch in anderen Fällen sind

wie EPPINGEN zuerst gezeigt hat und ich bestätigen kann die Gewichtsabnahmen oft sehr erheblich zumal wenn an den Tagen noch eine besondere Wasser und Salzzufuhr einschränkung vorgenommen wird. Ein Nachteil ist nur daß sofern letztere Bedingungen nicht noch an den folgenden Tagen weiter eingehalten werden die Gewichtsverluste sich oft rasch wieder ausgleichen.

Der Mechanismus der oft verbluffenden Diurese ist noch nicht klar. Während NOVEMBERUCH in erster Linie an Verschiebungen im Hochsalzhaushalt denkt verlegen SÄHL u. HELLMÖ den Hauptangriffspunkt in die Gewebe. Die Saltyrgan bzw. Noyasuroliwirkung kann noch verstärkt werden durch Zusatz von Decholin (1—2 cm<sup>3</sup>) und Ansauerung des Organismus am besten durch Gelamon (mehrfach täglich 1 Tablette) oder durch Ammonchlorid zweckmäßig schon an den Vortagen. Auch eine orale Verwendung (1—2 g) ist möglich aber weniger wirksam. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhange der Nachweis antidiuretischer Substanzen im Serum Fettleibiger bei der Mangelfettsucht von BASSI. BASSI empfahl kürzlich *Diathen* (Sepdielen Werke Hamburg 3 × tagl. 1 Teelöffel) für die Behandlung der Hydrofettsucht. Auch andere Autoren fanden günstige Wirkungen. Ich selbst hatte fast nur Versager.

Im Anschlusse an dieses schon älteren Diuretica sei noch ein neueres (1949) erwähnt das *Atrantiat* der Chem. Fabrik von Siegmund & Co. Berlin Mariendorf. Es besteht aus 14g polystyrolsulfosaurem Ammonium und 4g polystyrolsulfosaurem Kalium u. d. 2g Methylcelluloseprodot. Es ist ein metallfarbenes geschmackloses Pulver das in Mengen von täglich 2—3 × 20 g 6—8 Tage hintereinander oral gegeben stark Natrium entziehend wirkt und dadurch Ödem ausscheidend (Übersichtreferat mit Lit. bei H. HERKE u. M. WOLF). Es ist unlöslich und unresorbierbar und wirkt auf den Kationenaustausch im Verdauungstrakt. Wenn es auch in erster Linie bei Ödemen der verschiedensten Art (kardialen, nephrotischen und portalen Stauungen) mit gutem Erfolge verwandt wird so wirkt es doch auch wie ich mich in einem sehr eindrucksvollen Falle einer *Adipositas gravissima* (195 kg) überzeugen konnte auch bei Fettsüchtigen ohne ausgesprochene Ödeme außerordentlich stark diuretisch.

Nebenwirkungen bestehen nicht doch ist bei Diabetes und Nierenkrankheiten eine gewisse Vorsicht geboten. Nachteile sind der sehr hohe Preis und die Notwendigkeit die Pulver stets frisch von der Fabrik zu beziehen.

Schließlich seien noch 2 neuere eine Zeitlang vor allem in Amerika angewandte Mittel gegen Fettsucht erwähnt das Dinitrobenzol und das Benzodrin (Eingehende Literatur vor allem bei FELLINGER (Z)).

Schon 1885 wurde von CASEVEUVE und LÉPINE der stoffwechselsteigernde Effekt von *Dinitrokörpern* festgestellt. 1932 haben MAOYE u. Mitarb. sie experimentell und pharmakologisch näher untersucht. Bei Tieren lassen sich damit Temperaturen bis 45° und Stoffwechselsteigerungen bis zum 7fachen der Norm erzielen. TARTER, CUTTING u. Mitarb. in Amerika und gleichzeitig DONNS u. Mitarb. in England haben dann diese Dinitrokörper (1935) in die Therapie besonders hartnäckiger Fälle von Fettsucht eingeführt. Die amerikanischen Autoren gaben bei 113 Fettsüchtigen 3—5 mg/kg und Tag oral und sahen dabei Gewichtsverluste von 0.1—1.5 kg in der Woche. Sie beobachteten bereits schädliche Nebenwirkungen so daß bei 11 Kranken die Behandlung abgebrochen werden mußte aber auch viele von den übrigen klagten über Hitzegefühl, Schweiß, Exantheme, Geschmacksstörungen usw. Nach DONNS u. Mitarb. ist das Dinitroorthokresol (methylheres Dinitrophenol) noch wirksamer hinsichtlich seiner Stoffwechselsteigerung aber ebenso giftig. Es entwickelte sich vor allem in den angelsächsischen Ländern sehr rasch eine große Literatur über die Frage der Verwendung bei Fettsüchtigen (Naheres bei FELLINGER (Z)). Die Stoffwechselsteigerung konnte allgemein bestätigt werden. Das gilt auch für unsere eigenen Beobachtungen auch Gewichtsabnahmen wurden nur

# Die medikamentöse Behandlung

selten vermüßt aber der Preis der bezahlt werden mußte war viel zu hoch. Die Nebenwirkungen waren bei einem erheblichen Bruchteil der Kranken so schwer, daß die anfängliche Begeisterung bald abklang. Die schädlichen Wirkungen bestanden vor allem in Hauterkrankungen, besonders Urticaria und Exantheme. Ernster zu nehmen sind Agranulocytose, Nierenreizerscheinungen, Kataraktbildung, Ohrkomplikationen und selbst vollkommene Erblindung. Auch Todesfälle meist durch Überdosierung wurden beschrieben. Bei der Sektion fanden sich Fragmentationen des Herzmuskels, Lungenodem, Degenerationen an Leber, Nieren und Nervensystem.

Wenn alle diese schweren Erscheinungen auch nur in einem kleinen Bruchteil der Fälle auftraten, so nahmen die ablehnenden Stimmen (z. B. STAUB und POST) doch so zu, daß das ehemalige Peichgesundheitsamt die Verwendung der Dinitrophenolparate durch praktische Ärzte verbot und sie auf die Kliniken beschränkte.

Wir haben nur in wenigen Fällen von dem Mittel Gebrauch gemacht, erhebliche Stoffwechselsteigerungen, manchmal mit Fieber, und gute Gewichtsabnahmen und keine Schädigung gesehen. Meist allerdings ein ausgesprochenes Krankheitsgefühl. Angehts der anderweitig beschriebenen Gefahren habe ich mich aber nicht entschließen können, diese Medikamentation auf eine größere Anzahl von Kranken auszudehnen.

Auch in Amerika ist man weitgehend von der Ansicht, meist wirksam, aber doch sehr gefährlichen Therapie abgekommen. Wie auch EVANS (Z) in seiner neuesten Darstellung (1947) der Fettsucht ausdrücklich feststellt. Auch FELLINGER (Z), RYNEARSON und GASTINEAU (Z) warnen davor. NEWBURN (Z) erwähnt es überhaupt nicht.

## γ) Benzedrin (Amphetamin)

NATHANSON, DAVIDOFF und REIFENSTEIN sowie ULLICH beobachteten zuerst (1937) mehr als Zufallsbefund eine Gewichtsabnahme durch Benzedrin bei Nichtfettsüchtigen. LESSER und MYRSON verwendeten 1938 diese Droge zuerst in der Behandlung der Fettsucht. Dies β-Aminopropylbenzol gehört zu den sogenannten sympathicomimetischen Stoffen mit zentralerregender Wirkung. Es steht einerseits dem Ephedrin, das eine OH-Gruppe enthält, andererseits dem Pervitin chemisch nahe. Ein deutsches Präparat ist das Elastonon von Mahlo, ein β-Phenylisopropylamin. Die tägliche Dosis (10–30 mg oral als Benzedrinsulfat) muß länger gegeben werden. Aus Amerika liegt bereits eine große Menge von guten Erfahrungen vor (Lit. bei HARRIS und SEADLE sowie PEYKARDSON und GASTINEAU (Z)). Über günstige Wirkungen hinsichtlich Appetitverringering und Körpergewichtsabnahme berichten auch FELLINGER und LACHNITZ. Es unterliegt keinem Zweifel, daß es in vielen Fällen zu erheblichen Gewichtsverlusten bis zu 15 kg und mehr wöchentlich kommen kann. Die Ursache ist in erster Linie eine Appetitlosigkeit mit Nachlassen von Magentonus und Darmperistaltik. Gibt man bei Menschen oder Tieren (experimentelle Untersuchungen vor allem bei HARRIS und SEADLE u. Mitarb.) forciert die gleiche Nahrung weiter, so bleiben die Gewichtsverluste in der Regel aus. Es sind zwar auch geringe diuretische Effekte beschrieben, sie haben aber wenn überhaupt nur eine sehr untergeordnete Bedeutung. Der zentrale Angriffspunkt ist wahrscheinlich ein doppelter: einmal am Hypothalamus mit seinem Hungerzentrum und ferner wahrscheinlich kortikal (bewußter Appetitmangel). Die Wirkung läßt gewöhnlich nach den ersten Tagen schon allmählich nach. Ähnlich wie bei den Dinitrophenolen wirkt auch bei dem Benzedrin schon bald der anfängliche Optismus einer weitgehenden Skepsis ja Ablehnung. Über ein besonders großes Krankengut von 1200 genau beobachteten Fällen verfügt HALL. Er kommt zu dem Schluß, daß diese Therapie wenig wirksam und

so gar gefährlich ist. Es stellen sich ziemlich regelmäßig nervöse Erregungszustände (Euphorie, Submanie unter Umständen Übelkeit und Erbrechen) häufig Puls- und Blutdrucksteigerung und motorische Unruhe ein. Einmal ist auch aplastische Anämie beobachtet worden. Die Hauptgefahr aber ist, daß es sich um eine chronische Behandlung handelt, genau wie bei dem chemisch fast identischen Pervertin die Sucht (FRIEDENBERG). Sie ist um so größer, als Fortlassen des wochenlang gebrauchten Mittels meist Elendgefühl und Depression erzeugt. Dieser Nachteil ist so groß und so oft beobachtet, daß man lieber auf diese Form der Therapie verzichten soll. EICHHOLZ warnt mit Recht dringend davor, diese Präparate Kranken in die Hand zu geben. Auch EVANS (Z) ist ein ausgesprochener Gegner dieser Behandlung. RYNEARSON u. GASTINEAU (Z) raten zu großer Vorsicht. In den letzten Jahren, in denen die Fettsucht immer mehr überhand nahm, sind mehrere neue Präparate in den Handel gekommen, die dazu dienen sollen, den Hunger nicht aufkommen zu lassen oder ein frühzeitiges Sättigungsgefühl zu erzeugen [Zusammenfassung und Lit. bei HOCHREIN u. SCHLEICHER (Z 1906)].

Es sind das vor allem Preludin, ein Oximinabkömmling der nach BERNECKY, BLECKMANN, SALUS, LACHNITZ u. HOFER RIES (1906) u. a. in Mengen von 2–3 mg täglich den Appetit herabsetzt und die körperliche Aktivität steigert. Peromin, ein Hydantoinabkömmling (JANZ u. BARNER, R. KOHLER u. H. LEUFOLD 1906), I encipon (SÜTTINGER u. a.), Lientin (Cyclonexylpropylmethylamin) in Mengen von 2–3 g mal 15 mg (I. B. BURWETT u. S. V. GUYDESSEY, SCHEITLER u. SCHWILKE MÜTGEN (1906) u. a.) und Eupond, ein Mischpräparat aus Abführmitteln, Atropin, Theobromin und anderen Stoffen.

Am besten hat sich wohl das am meisten angewandte und daher am besten studierte Preludin der Firma Böhringer Ingelheim bewährt. Auch ich sah in einigen Fällen Cures in anderen Versager.

Schädliche Nebenwirkungen, die manchmal auftreten können, habe ich nicht beobachtet.

Ein endgültiges Urteil über Wirkungen dieser neuen Mittel läßt sich heute noch nicht abgeben.

### 66) Die Proteinkörpertherapie

In der Ära der Proteinkörpertherapie, die ebenso leidenschaftlich empfohlen wie bekämpft wurde, war es selbstverständlich, daß auch von dieser Seite her Waffen zur Bekämpfung der Fettsucht herangeholt worden sind. Unabhängig voneinander haben R. SCHMIDT (Prag) und ZIMMER (unter BIER) sie empfohlen und zwar meist in Kombination mit dem Thyreoidin. Der Heilfaktor soll nach R. SCHMIDT das Fieber mit einer Steigerung der vitalen Funktionen wahrscheinlich auch bei den Inkretorganen sein, wozu vielleicht noch eine gewisse Sensibilisierung für die zugeführte Schilddrüsensubstanz kam. Er empfahl sterile Milchinjektionen (4–7 cm<sup>3</sup> intragluteal) 2–3 mal wöchentlich 3 Monate hindurch. Temperaturanstiege oder lokale Reizerscheinungen waren gering oder fehlten ganz. Als Proteinkörper kommt nach LOKANT auch das Hypertherman in Betracht, ein Milch-eiweißkörper mit einem abgetöteten Colistamm (Mengen 1/4–5 cm<sup>3</sup> subcutan jeden 2–4 Tag). ZIMMER verwandte als Reizkörper Latreacasein (0,2–1,0 cm<sup>3</sup> 2 mal wöchentlich) oder kolloidale Kohle, Terpentin, Ameisensäurepräparate, kolloidale Siliciumsalze usw.). Am sichersten wirksam und fein abstufbar ist das Pyriser (Eiweißstoffe aus apathogenen Colistämmen), das sich allen anderen erheblich vorziehen möchte. Um einen Schüttelfrost mit seinen unangenehmen Nebenerscheinungen zu vermeiden, kommen vor allem zu Anfang nur die schwächeren Dosen in Betracht. Komplizierende Herzkrankheiten und Hypertonien bilden eine strenge Kontraindikation.

UMBER (Z) berichtet über wechselnde Resultate der Proteinkörpertherapie zum Teil sehr stürmische Reaktionen besonders bei Hypertherman. Das Gewicht sank in den letzteren Fällen fast stets ab, stieg aber hinterher meist wieder auf den Ausgangswert. So empfiehlt er nur in ganz hartnäckigen Fällen von endogener Fettsucht bei gleichzeitiger starker Calorienmangelkrankung mit der Proteinkörpertherapie einen Versuch zu machen. In die Gruppe der Peizstoffe gehört wohl auch das von KAUFMANV empfohlene *Leptynol*, eine kolloidale Palladiumlösung. UMBER (Z) sah keinerlei Erfolge und riet wegen unangenehmer Nebeneinwirkungen dringend davon ab.

Außer den genannten Substanzen gibt es noch eine Fülle von sogenannten Entfettungsmitteln bekannter und unbekannter Zusammensetzung. Zum Teil sind es nur Kombinationen von Abführmitteln. ZERNICK KORN u. UMBER (Z) bringen eine lange Liste. Die harmlosen davon sind freilich eben, die Drastica enthaltenden sind nur gegen ärztliches Rezept zu beziehen. Langwändige günstige Wirkungen sind von zuverlässiger Seite nie beschrieben, dafür oft sehr unangenehme Nebenerscheinungen. Arzt und Patient sollten daher lieber prinzipiell auf die Verschreibung bzw. Anwendung solcher *Mixta composita* verzichten.

### es) Psychotherapie

Einer Sonderbesprechung bedarf schließlich noch die Psychotherapie der Fettleibigen, denn die Adipositas ist auch ein psychosomatisches Problem. Welche große Rolle psychische Faktoren bei der Entstehung dieser Krankheit spielen, wurde schon erwähnt. FRISK konnte bei 75% seiner 186 Fettleibigen ohne tiefgreifende psychische Analyse eine Beziehung zwischen Übergewicht und psychischen Faktoren feststellen. Ähnliches berichtet FREED. Bei jedem derartigen Kranken ist es notwendig ihm klarzumachen, wie eine Fettsucht zustande kommt, wieweit er selbst an ihrer Entstehung schuld hat und welchen Gefahren er entgegengeht, falls er sie nicht bekämpft. Manche leichtsinnigen Kranken muß man *vis à vis* des Todes stellen und sie immer wieder daran erinnern, daß Fettsuchtige im Durchschnitt viele Jahre früher sterben als gleichaltrige Normale oder Untergewichtige.

Gewöhnlich kommt man mit dieser immer wiederholten einfachen psychischen Anleitung und Behandlung aus. Manchmal aber wird es notwendig sein, eine eingreifendere Psychotherapie eventuell mit Hypnose und Psychoanalyse einzuleiten.

Selbstverständlich handelt es sich um eine zusätzliche Behandlung, denn stets steht die diätetische im Vordergrund und kann durch keine andere ersetzt werden.

BRANT hat vor kurzem (1930) über 1000 Fälle von Fettsucht berichtet, die er einer eingehenden längeren kombinierten Diät und Psychotherapie unterzog. Der Glimmerfolg betraf eine 28jährige Patientin, deren Gewicht von 324 auf 130 Pfund absank, wobei sie auch ihre erhebliche arterielle Hypertonie verlor.

Auch FRISK berichtete über sehr günstige Erfolge in seinen 186 Fällen. Bemerkenswert ist auch die Abhandlung von M. BLEULER (Psychosomatik der Fettsucht) mit ihren sehr günstigen Resultaten (1932).

### 4) Die Fehlschlagigkeit der internen Therapie

Die Erfolge der diätetischen Therapie der Fettsucht erlebten wir in den Jahren hochgradiger Unterernährung während und nach den beiden Weltkriegen in höchst eindrucksvoller Weise bei allen Adiposen, die gezwungen waren ganz oder fast ganz von den rationierten Lebensmitteln zu leben. Die Fettleibigkeit ist damals weitgehend verschwunden. Wir fanden sie fast nur noch da, wo die Ernährungsverhältnisse noch einigermaßen normal geblieben und d.h. auf dem Lande bei den Selbstversorgern. Übriggeblieben waren im wesentlichen sonst nur noch gewisse besonders hartnäckige Formen endogener Genese. Die Not der







*Die genitale Fettsucht (Klimakterische Kastrations- und Maidenfettsucht)*

MEANS J H Ann Int Med 31 1311 (1931)

WAGNER G A 9 Congr f Verdauungs u Stoffwkr (1929)

*Die insulare Fettsucht*

ALLEN F M J Metabol Pes 1 (1923) — ALPERT u BESUOLOV Wien Klin Wochr 1924 386 — ASCHNER Klin Wochr 1929 2043 — Z Klin Med 1 1 409 (1931)

WILDER R W and others Ann Int Med 6 724 (1932)

*Die epirenale Fettsucht*

ALPERT L K Poll Soc Pédiatr Paris 1910

BROSTER L F and others The adrenal Cortex and Intersexuality London Chapman and Hall 1933

HARTMAN F A and J I BROWNEL The adrenals Philadelphia 1949

*Die cerebrale Fettsucht*

BIEDL A Dtsch med Wochr 1922 1630

COCKAYNE E A D ARESTY and J BORSBY Quart J Med 4 93 (1930)

DANN G Dtsch med Wochr 1923 1187 — DEUSCH G Dtsch Z Nervenheilk 59 11 (1925)

GRAFE E u O GRUNTHAL Klin Wochr 1929 1013 — GRUNTHAL MELNOLAND u F STRIECK Arch exper Path u Pharmacol 14 53 (1929)

HOESCH Z inn Med 65 (1932)

HYNNEL C C Proc Roy Soc Med 44 10 899 (1931)

LAWRENCE R D and MOON Brit ophthalm Per J 3 (1896) — LAMBOTTE F Rev internat d Hepatol 3 561 (1933)

REILLA W I and H LISSER Endocrinology (Springfield Ill) 16 337 (1931)

SALUS Med Klin 1934 1160

WALKER TH G J Amer Med Assoc 87 302 (1926) — WEISS H Endocrinologie 13 43 (1931)

*Sonderformen bisher unklarer Genese (Idiopathos dolorosa Mangelfettsucht (Lamy))**Lipodystrophia (Simons) Wipplkrankheit*

BASSI H W Med Klin 1917 327 — Dtsch med Wochr 1949 648 — BASSI H W u FUCHSMANN Klin Wochr 1949 326 328 — BASSI H W Das Hungerödem und andere

alimentare Mangelkrankheiten Stuttgart Lako 1949 — BASSLER A Amer J Digest Dis 21 178 (1934) — BERVING H Die Dystrophie Stuttgart Thieme 1949

DERCUM E A Amer J Med Sci 104 502 (1885) — DERCUM BURR and BALLETT Amer J Med Sci 949 (1902)

FRANKE AL u H ANLHEIM Dtsch med Wochr 1949 543

GRAFE E Münch med Wochr 1920 339

KLING D H Arch Surg 84 599 (1937)

PITNEY R H and H TESLUK Amer J Med 19 393 (1925) — PRICE T Amer J Med Sci 5 (1909)

SIMONS T Berl klin Wochr 1913 1424 — STIEWE H Forsch u Fortschr H 13,13 (1941)

TOSMANN W Klin Wochr 1943 442

VILANT Maladie de Dercum Thèse de Lyon (1901)

WHITE Biochemio J 19 921 (1925)

*Einige Besonderheiten der Fettsucht im frühen Kindesalter*

BAUER J Med Welt 1923 41

CHRISTIANSEN T Endocrinologie 13 149 (1929) — (Erfv. zit bei F BAUER (Z))

FREJMA M. Obésité insul Thèse de Paris Paris Imprim d Alsace 1932

HAMBURGER F Wien med Wochr 1936 Nr 2

KELLER A Fortschr Med 4 (1927) 4 (1929)

NOBEL E W KONVY

ONALD u I

ere Sekretion u Konstit im

Kindesalter Wien Ms

1929 (1933)

Kinderärztl Prax 6 48

OPITZ H Kinder

(1932)

(1936) — Z Konstitut

PIESSEL R u L FREY Fettsucht im Kind alter 15 Beil est des Arch Kinderheilk  
attgart Enke 1918  
PATHERY F J de Méd et Char prat 19, (1931)  
SCHLOSSMAN A Hdb der Kinderheilk 4 Aufl Bd 1 (1931)

*Das Verhalten der ein einen Organismus*

ALLEYER JR J Met Bol 100 (1923)  
BORNENKAMP H Verh dtsch Ges inn Med 532 (1929)  
(RIEBSBACH W E Hdb d norm u path Physiol VI 2 667 (1928)  
HOCHREIN M Münch med Wschr 1926 1, 49 1921 139 317 — HOLBOLL S A  
in Wschr 119 503  
(RIEBSBACH W E Hdb d norm u path Physiol VI 2 667 (1928)  
HOCHREIN M Münch med Wschr 1926 1, 49 1921 139 317  
JACOBY Berl klin Wschr 129 12  
JABBI BOULIN M C r Doc Biol (Paris) 109 43, (1931) — LEYDE F v Klin Med  
1 1887  
MARASION G zit nach STRAUZ Inaugur Diss Leipzig 1933  
IROD ER S H and H DENNIS J Clin Invest 11 789 (1931)  
QUEYRAT Gaz H p 9 (1937)  
POMERLE 7 physik u diät Ther Nr 16 (1911) — POWERS I v Klin Wschr  
1977 — PUBNER M Die Ernährung im Kindesalter Berlin 190 — Die Gesetze des  
ergievertauschs bei der Ernährung Wien Deutsche 190  
STORES Die Krankheiten des Herzens und der Lorta übersetzt von LANDOWERS Wurz  
1887  
WEINERT A Münch med Wschr (1917) — WOLFF A zit bei FLEISCHER (Z)

*Prognose*

DUBIN L u H H MAPES Human Biol 159 (1930)  
GRAFF I De Prognose der Fettsucht Dtsch med Wschr 1910 103  
NOLEN HYMAN D BERGER u H VAN HEYKSTON Lebensversicherungsmedizin Berlin  
1931  
IKERIE W E Boston Med and Surg J 124 617 (1913)  
PICHTER P zit bei (VON VORDEY (Z) unil reble (1933)

*Prophylax und allgemeine Gesichtspunkte*

DUBIN L u H H MAPES Human Biol 159 (1930)  
HOCHREIN M u SCHLEICHER Münch med Wschr 1921 Nr 29  
KETS A and B BROOK Polyvit in adult man Physiological Rev 23 4 (1933)  
PENNINGTON A W Amer J Physiol Diet 19 (1934)

*Die diätetische Therapie*

DAPPER C 7 klin Med 3 11 (1928) — DUSJARDIN I EATMETZ zit bei FLEISCHER (Z)  
FISCHAL Tier Chir 1929  
(RAVI F Med Klin 193 10  
HIDINCEI C Dtch Arch Klin Med 3 3 (1909) — HOFFMAN F In F v LEIDENS  
Fisch d Ernährungsther 1 437 (1903)  
JACOB Dtsch Arch Klin Med 103 1 (1911)  
JACOB I Institut für Ernährung 1901 KOLISCH Lehrbuch der diät Ther Wien  
1904  
MELISSER J Nutrition and Diet 3 ed Phil d 1911 Saunders 1937  
MORTIZ F Münch med Wschr 1904 Nr 30  
NOORDEN C u H SALOMON Handb d Ernährung Bd 1 1903 Berlin Springer 1900  
Fischel 19  
FISCHEL Mincl med Wschr 1904 149 — FÖRSTFELD C Diätetiken Berlin  
1904  
SALOMON H Über Darstufen in v NOORDEN 4 Klin Wschr 9 6 Berlin 190 — SALOMON  
H u v JAGI Wschr Klin Wschr 191 14 — SALOMON H zit bei SALOMON —  
SALOMON H Diätetiken, innerer Krankheiten I Klin Wschr 1910  
FELLER H Arch f Physiol 13 (1914)

*Die Fütterungstherapie*

ATTLER I Handb d Arbeit physiol 8 10 Leipzig 191  
BROGNIÉ Acad des sciences 19 (1909) — BREX A Klin Wschr 19 J Nr 4  
an 17  
BURIG A u GRAY Basel m Z 44 430 (191)  
FRANK F A and J M STRAUSS Amer J Med 1 1 339 (1929)  
FISCHER H Dtch Arch klin Med 1 36 (191)

- HAUSSLETTER Z exper Path u. Ther 17 413 (1910)  
 JAQUET u SYENSON Z klin. Med. 41 373 (1900)  
 MÜLLER Mein System  
 PERRIN MATTHIEU L. Obesité Paris Flammarion 1925  
 SCHNEIDER Zümmerygymnastik — STEIN u LEBER Berl. klin. Wochr 1896 18  
 WOLF G Fortschr Ther 2 286 (1926)  
 ZUNTZ v u KATZENSTEIN zit. bei ATZLER

#### Die Behandlung mit Trial und Badekuren

- MATTHES M. Lehrbuch der Hydrother. Jena Fischer 1900 — MÜLLER, O. Dtsch. Arch. klin. Med. 74 316  
 NOORDEN C v u C v DAPPER In v NOORDEN Handb. d. Path. des Stoffw 2 Aufl. Bd. 2 503 (1907)  
 STRIECK, F u GRAU Unveröffentlichte Versuche  
 WINTERHOF O. Dtsch. Arch. klin. Med. 72 288 (1902)

#### Die Behandlung mit hormonalen Präparaten

- ABDERHALDEN E u SCHIFFMANN Pfugers Arch 143 193 195 201 206 (1903—4)  
 BIEDL A Verb. Ges. Verdauungs- 8 39 Wien 1923  
 ECKSTEIN H u E GRAFE Z f. physiol. Chem. 107 73 (1919) — EICHHOLTZ, F. Lehrbuch der Pharmakol. 3. Aufl. 6. 70 Berlin u. Heidelberg Springer 1947 — EVANS u STRASSER zit. Lit. über Lebererkrankungen — EWALD Die Erkrankungen der Schilddrüse Wien 1909  
 HARRINGTON CH. H. and G. BARGER Biochem. J. 21 1 (1927) — HUNT R. Arch. Int. Med. 83 671 (1903)  
 JANSSEN b. Klin. Wochr. 1930 193  
 KENDALL, E. C. J. Amer. Med. Assoc. 64 2042 (1915) — KESTNER, O. LIEBESCHITZ u. SCHADOW Klin. Wochr. 1926 36  
 LEICHTENSTEIN O. Dtsch. med. Wochr. 1904 60  
 MAGNUS LEVY A. In v NOORDEN Handb. d. Path. d. Stoffw 2 Aufl. 2 370 (1904) Zusammenfassung  
 NOORDEN C v. Klin. Wochr. 1926 27  
 PLUMMER, H. and W. M. BOOTHBY. Iowa State Med. Soc. 14 66 (1914) — PUTNAM, M. C. Amer. Transact. 4 (1893)  
 VON POMMER E. Klin. Wochr. 1927 197  
 SCHITTNEHLM A u B. ZISLER Klin. Wochr. 1927 70 — STRAUSS W. Dtsch. med. Wochr. 1926 4  
 TRENDLENBURG P. Dtsch. med. Wochr. 1926 17  
 TORRE DAVIES Brit. med. J. vom 7. 6. (1894)  
 WENDELSTADT Dtsch. med. Wochr. 1904 17 50

#### Anderweitige medikamentöse Therapie

- BANSI H W u W. KAYSER Klin. Wochr. 1923 28 — BANSI H W. Dtsch. med. Wochr. 1904 99 — BERNECKE, A. H. Med. Klin. 478 (1904) — BRUNETT J B and G M. GUNDERSEN. New Engl. and J. Med. 247 499 (1902)  
 CASEVEUVE et LÉVINE C. r. Soc. Biol. (Paris) 101 1167 (1903)  
 DAVIDOFF E u PEISENSTEIN J. Amer. Med. Assoc. 105 1770 (1931) — DODDS M. Nature 13. 966 (1933) — LANCET 1933 302 1137 1197 — DUCHESNE DUTRIE. Gas. Hôp. 1802/3  
 EICHHOLTZ F. Lehrbuch d. Pharmakologie 5. Aufl. Berlin Göttingen Heidelberg Springer 1947 — EPPINGER H. Wien. klin. Wochr. 1923 April  
 FELLINGER K. u. V. LACHNIT. Wien. klin. Wochr. 1900 469 — FISCHL, L. Med. Klin. 192, 13 — FRIEDENBERG b. J. Amer. Med. Assoc. 114 936 (1910)  
 GERHARDT C. Ther. Gegenw. 241 (1901)  
 HARRINGTON CH. P. Biochem. J. 20 300 (1926) — HARBES ST and L. M. SEADLE. J. Amer. Med. Assoc. 131 1463 (1947) — HERKEV H u M. WOLF. Klin. Wochr. 1926 25  
 KALE S W. J. Med. Soc. New Jersey 40 350 (1943) — KÖHLER P. u. H. LEUTCH. Münch. Med. Wochr. 1926, 60  
 LACHNIT V u F. HOFER. Wien. Med. Wochr. 109 (1900) — LESSE M F and G. MYER. New England J. Med. 119 (1939) — LOEWY A. Der respiratorische u. d. Gesamtumsatz. in OPPENHEIMERS Hdb. d. Biochemie 2. Aufl. Bd. 6 18. (1926)  
 MAGNUS MAYER et PLANTEFORY. Ann. de Physiol. 8, 1 (1932) — MAGNUS LEVY A. 2. klin. Med. 60 217 (1906) — MARK, P. Unveröffentlichte Untersuchungen. — MATTES D. Med. M. chr. 9 (1906)

- NATHANSON M. H. J. Amer. Med. Assoc. 108 5 3 (1937) — NEVINS H. u. STICKEL Med. Klin. 1934 87 — NOVENBERG W. Munch. med. Wschr. 1931 40  
 PFTRICH Discuss. Bemerk. auf der Nordwestd. Ges. f. inn. Med. Hamburg 1936 —  
 PLUMMER H. J. Amer. Med. Assoc. 60 1955 (1933)  
 PIES W. Munch. Med. Wschr. 1936 1138 — POCHING H. v. Lehrbuch der Krankheiten des Herzens und der Gefäße 3. Aufl. Stuttgart 1921 — POST E. Arb. ksl. Gesdht. amt 19 (1909) — Z. ärztl. Fortbild. II 634 (1933)  
 SALOMON H. Zbl. Stoffw. u. Verdauungskr. 905 (1901) — SAXL u. HEULIG Ther. Gegenw. 37 (1932) — SCHNYLLER H. Dtsch. med. Wschr. 1936 939 — SCHRETLER, G. 18. Tag d. Dtsch. Ges. f. Verdauungs- u. Stoffwkr. 3-5 \ 1933 — SCHWIZKE H. 18. Tag d. Dtsch. Ges. f. Verdauungs- u. Stoffwkr. 3-5 \ 1933 — STAUB H. Klin. Wschr. 1933 185 — SUTTINGER H. Med. Wschr. 1933 9 33  
 TAYNTON u. Mitarb. J. Pharmacol. & Exper. Ther. 49 410 49 187 (1933) — J. Amer. Med. Assoc. 107 1147 (1931) 10, 337 (1933)  
 ULICH H. New Engl. J. 61 696 (1937)

#### Protein Körpertherapie

- KAUFMANN Munch. Med. Wschr. 1933 10 23 — KURZ O. Med. Klin. 190 1366  
 LORANT A. W. u. Arch. von Med. 9 341  
 SCHWIDT P. Ther. Gegenw. Mai (1933)  
 ZERVICK Dtsch. Med. Wschr. 1906 119 — ZIMMER u. SCHULZ Munch. med. Wschr. 1933 7 19 4 95

#### Psychotherapie

- BLEULER M. Helvet. med. Acta Ser. A 19 93 (1932) — BRAM J. Arch. of Pediatr. 6 843 (1930)  
 FREED S. C. J. Am. Med. Assoc. Febr. 1947 — FRISK A. P. Acta med. scand. (Stockh.) 139 Suppl. 239 176 (1930)

#### Die Leistungsfähigkeit der antivenösen Therapie

- CURSCHMANN H. Klin. Wschr. 1927 Nr. 6  
 EVANS F. A. and J. M. STRANG. Amer. J. Med. Sci. 117 439 (1939)  
 PRYDE W. E. Brit. Med. J. 1938 617 (1933)  
 SCHARFF J. zit. bei KELLNER (Z.) S. 14 — SHORT J. J. J. Amer. med. Assoc. 111 106 (1938)

### 3 Die Mager sucht

#### a) Einleitung und Einteilung

Die 2. seltenere Gruppe von Erkrankungen des Fettstoffwechsels umfaßt die verschiedenen Formen der Mager sucht

Magerkeit ist das Gegenteil von Fettleibigkeit, aber die Parallele mit umgekehrten Vorzeichen ist, wie auch GLATZEL (Z.) feststellt, keine vollständige. Während die Fettsucht eine isolierte Krankheit des Fettgewebes darstellt, ist bei der Abmagerung stets auch das übrige Körpergewebe mit in den Einschmelzungsprozeß einbezogen, da die stets vorliegende Unterernährung auch die Muskulatur und die parenchymatösen Organe in verschiedenem Maße zur Atrophie bringt.

Theoretisch ist ein generalisierter isolierter Fettschwund sehr wohl denkbar und zwar auf dem Wege über das Nervensystem. Tatsächlich existieren aber nur umschriebene Fettgewebsatrophien wie die später noch zu besprechende Lipodystrophie und die Cutis laxa.

Mager sucht, das Pendant zur endogenen Fettsucht, ist eine besondere Form der Magerkeit und wie diese stets durch Unterernährung bedingt. Sie ist eine Abmagerung aus endogenen Ursachen, d. h. nicht sekundär bedingt durch Mangel an Nahrungszufuhr oder zührende Krankheiten wie chronische Infektionen, schwere Enteritiden, maligne Tumoren, schwere Blutkrankheiten, Vergiftungen (Arsen, Phosphor, Morphin, Mangan usw.). Man könnte auch von einer primären Mager

keit sprechen doch haftet dieser Ausdruck zu sehr an der Oberfläche weil die Abmagerung stets etwas Sekundäres ist und die zugrundeliegenden Störungen uns heute zum größten Teile bekannt sind

Um die Magersucht unter den Ernährungsanomalien anderer Genese aber gleichen Effektes scharfer herauszuheben ist der Begriff endogen enger zu fassen als gewöhnlich geschieht. Es sei darunter lediglich der Einfluß solcher Faktoren verstanden die auf das Wachstum und intermediären Stoffwechsel maßgebend sind also konstitutionelle innersekretorische und nervöse Einwirkungen.

Ebenso wie die endogene Fettsucht im klinischen Bilde vielfach durch ein auffallendes Mißverhältnis zwischen Nahrungsaufnahme und Gewicht ansatz charakterisiert ist kontrastieren bei manchen Formen der endogenen Magerkeit Größe der Nahrungsaufnahme und Mangel des Ansatzes sehr stark.

Diese letzteren Beobachtungen dürfen uns aber nicht darüber hinwegtauschen daß ebenso wie eine Fettsucht nur durch positive Energiebilanz zustande kommt die Magersucht ebenso wie jede andere Form der Abmagerung auf die Dauer nur durch ein Defizit der Einnahmen gegenüber den Ausgaben des Organismus bedingt ist.

Für kürzere Zeiten können allerdings was die Gewichtsverhältnisse betrifft ganz analog wie bei der Fettsucht auch hier mit entgegengesetztem Vorzeichen Änderungen im Wasserhaushalt in diesem Falle starke Wasserabgaben die Gewichtskurve entscheidend beeinflussen.

Bei der Forschung über die Genese der Magersucht gilt es in erster Linie den negativen Betrag der Stoffwechselbilanz zu eruieren. Alle die Faktoren welche bei der Fettsucht analysiert wurden müssen hier auf ein entgegengesetztes Verhalten hin geprüft werden.

Nichts spricht nach unserer gegenwärtigen Kenntnis für eine nervöse Fehlsteuerung des Fettgewebes im allgemeinen oder eine lipodystrophische Tendenz des Gesamtorganismus etwa in dem Sinne daß das Fettgewebe erschwerter gebildet oder leichter eingeschmolzen wird als in der Norm. Beides sind Möglichkeiten aber vorläufig fehlt abgesehen von Lokalprozessen jeder Anhalt für ihre Realisierung.

LAUTER und TERMEDEBRUGGE haben eingehende Untersuchungen über die Unterhautfettverteilung bei Magerkeit und Magersucht angestellt. Sie kommen zu dem Resultate daß strenggültige Formen sich nicht aufstellen lassen. Jeder Fall von Magerkeit und Abmagerung zeigt in bezug auf seinen Fettschwund einen anderen Verlauf. Bei Jugendlichen schwindet gewöhnlich das Bauchfett zuerst während die Leute in höheren Lebensjahren bei der Abmagerung mehr an Oberschenkel, Gesäß und Nates Fett einbüßen. Im allgemeinen schwinden die arbeiteten Fettablagerungen auch am stärksten.

Bezüglich des klinischen Bildes der allgemeinen Komagerung sei auf das diesbezügliche Kapitel der Unterernährung S. 197 u. ff. verwiesen.

Was dort über die gewöhnliche Magerkeit gesagt wurde gilt im Prinzip auch für die Magersucht.

Die Einteilung der Magersucht ist ähnlich umstritten wie die der endogenen Fettsucht. Vor allem THANNHAUSER (Z) hat sich sehr darum bemüht und meint daß es möglich sei aus dem Typus der Patienten und den Begleitsymptomen eine Klassifizierung nach der Ätiologie zu geben.

Er unterscheidet

1. Eine thyreogene Form

2. Eine hypophysäre Form die er wieder in 3 Unterformen: Magerkeit mit hypophysärem Hochwuchs, Magerkeit mit genital hypophysären Zeichen und atrophische Form der hypophysären Form unterteilt.

- 3 Magersucht mit epirenalen hypogenitalen Zügen
- 4 Cerebrale Magersucht
- 5 Neurale Magersucht
- 6 Konstitutionelle Magersucht unklarer Genese
- 7 Lipodystrophia progressiva
- 8 Lipotrophia circumscripta

Betrachtet man seine für die einzelnen Formen als charakteristisch angegebenen Bilder, so zeigen nur die Gruppen 1, 3, 6 und 7 besondere Züge. Die 2. Form ist gegenüber den anderen, wenn man vom Hochwuchs absieht, auch kaum unterschieden. Erst recht gilt das für die einzelnen Unterformen. Die meines Erachtens häufigste Form der primären Anorexie fehlt merkwürdigerweise ganz.

Die Stoffwechseluntersuchungen führen differentialdiagnostisch kaum weiter. Nur die thyreogene Form (V. BASEDOWI) ist durch ihre Stoffwechselsteigerung, die hypophysäre Kachexie durch ihre Umsatzsenkung deutlich markiert. GLATZEL (4) verzichtet auf eine systematische Einteilung und die Aufstellung von Typen. Er stellt nur die wichtigsten Formen heraus. Er rechnet dazu auch die Abmagerung bei malignen Tumoren und anderen zehrenden Krankheiten, Vergiftungen usw., was mir nicht berechtigt erscheint.

FEUCHTINGER (2) unterscheidet im wesentlichen thyreogene, epirenale und diencephal hypophysäre Magersucht, zu der er merkwürdigerweise auch die primäre psychisch bedingte Anorexie, die er als Postpubertätsmagersucht auf faßt, rechnet. Das Erstere hatte nur insofern eine Berechtigung, als das Zentrum für Hunger und Sättigung mit größter Wahrscheinlichkeit im Zwischenhirn gelegen ist. Die Erkrankung auf die Postpubertät ist unberechtigt, da Frauen jeden Alters davon betroffen sein können.

Folgende Einteilung, die weitgehend der für die Fettsucht entspricht, scheint mir unseren gegenwärtigen Kenntnissen von der Magersucht am besten Rechnung zu tragen, obwohl sie weder endgültig noch ideal ist.

- I Magersucht infolge primärer nicht endokriner Anorexie
- II Die endokrine Magersucht
  - a) Magersucht thyreogener Genese
  - b) epirenal
  - c) insular
  - d) hypophysär
  - e) Die hypophysäre Kachexie (M. SIMMONDS)
  - f) Hypophysäre nicht zu Kachexie führende Magersucht
  - g) Postpartuale Magersucht (CURSCHMANN)
- III Cerebrale und neurale Magersucht
- IV Konstitutionelle Magersucht unklarer Genese
- V Formen circumscripiter Magersucht
  - a) Lipodystrophia progressiva (SIMONS)
  - b) Lipotrophia circumscripta (CUTTS I AXA)

## b) Klinische Erscheinungsformen

### a) Magersucht infolge primärer nicht endokriner Anorexie

Diese zuerst 1868 von GOLL [zit. bei ESCAMILLA (2)] beschriebene und dann von FALTA (4) näher charakterisierte Gruppe stellt wohl das größte Kontingent unter den Magersüchtigen dar. Das Charakteristikum ist der *Appetitmangel*. Wir haben hier das Gegenstück zu der mit entgegengesetztem Vorzeichen versehenen Appetitstörung Fettsucht, der Hyperappetenz (V. BERGMANN). Bei dem komplizierten



Heilungsmöglichkeit spricht HENI empfiehlt als Methode der Wahl Percorten implantationen. Bei einer seiner Kranken einer 36-jährigen Frau vermochte er dabei das Körpergewicht von 24,8 kg (bei 1,61 m Größe) schließlich auf 54,5 kg (1) zu steigern. Zu erwähnen wäre schließlich noch daß ROSSIGNOL und MATHIAS bei der Anorexia mentalis kurzlich (1955) eine Alkalose und Hypokaliämie fanden.

### β) Die endokrine Magersucht

Diese Gruppe von Magersüchtigen umfaßt solche Fälle von Abmagerung, die sich als Leitscheinung oder als Folge einer Krankheit innersekretorischer Drüsen entwickelt. Die Magersucht ist hier nur genetisch, nicht in ihrem Mechanismus von den anderen Formen unterschieden. In den meisten Fällen ist auch die abnorm geringe durch Appetitstörung bedingte Nahrungsaufnahme die Ursache, wobei der Bedarf sowohl normal wie gesteigert oder sogar herabgesetzt sein kann. Daneben gibt es aber sehr seltene Fälle, in denen trotz hochgradiger Überernährung allein kein Gewichtsanstieg zu erzielen ist. Ein sehr eindrucksvolles Beispiel dafür wird später gegeben werden.

Magersucht kann sich bei nahezu sämtlichen innersekretorischen Krankheiten einstellen, zwangsläufig aber meist nur im Endstadium und dann stets durch ein völliges Darmniederlegen des Appetits bedingt.

#### αα) Thyreogene Magersucht

Diese Form ist am längsten bekannt, am besten studiert und in ihrem Mechanismus am klarsten. Es handelt sich um den *W. Bazedowski*. Die eckig charakterisierte Krankheit, auf deren klinisches Bild hier nicht näher eingegangen werden kann (vgl. die Darstellungen von IULTZ (L), H. ZONDER (Z), BAUER (Z), MARX (Z), WINKLER u. BANSI (L) u. a.) ist nach der heute am besten gestützten Theorie durch eine Überproduktion von Thyroxin, der wirksamen Substanz der Schilddrüse bedingt. Thyroxin ist der größte Motor im Stoffwechsel. Seine Injektion bewirkt Oxydationssteigerungen, von denen therapeutisch bei der Behandlung der Fettsucht weitgehend und erfolgreich Gebrauch gemacht wird. Das Hauptcharakteristikum der Bazedowschen Krankheit oder wie wir um seine Abortivformen mit zu umfassen heute richtiger sagen des Hyperthyreoidismus ist von der Umsatzseite her betrachtet die Stoffwechselsteigerung, die nur ganz ausnahmsweise in unbehandelten Fällen einmal vermißt wird. Fast immer ist sie schon im Grundumsatz faßbar, im Gesamtverbrauch des Tages dürfte sie wohl nie fehlen, da alle stoffwechselsteigernden Faktoren beim Hyperthyreotiker vermehrt wirksam sind.

Während ein großer Teil der Leichtkranken diesen vermehrten Verbrauch des Organismus durch eine gesteigerte Nahrungsaufnahme zu kompensieren vermag, hält in den schweren Fällen in der Regel der Appetit nicht mit dem Bedarf Schritt und der Organismus muß infolge einer an sich noch normalen, aber für die durch die Krankheit gesteigerten Anforderungen des Körpers ungenügenden Nahrungszufuhr das Caloriendefizit den Beständen des Körpers entnehmen und infolgedessen abmagern. Zu diesen Gewichtsabnahmen braucht es nicht notwendig zu kommen, denn sie bleiben aus oder kehren sich in ihr Gegenteil um, wenn es gelingt, den Appetit zu heben oder die Nahrungszufuhr durch zweckmäßige diätetische Maßnahmen auf die Höhe des Bedarfs oder darüber hinaus zu heben. Die Entstehung der Magersucht bei dieser Krankheit hat also nichts Problematisches an sich. Die Abmagerung betrifft meist den ganzen Körper. Daneben bestehen die typischen Erscheinungen wie Struma, Exophthalmus, Tremor, Schweiß usw.

#### ββ) Eprenale Magersucht

Auch diese Form der Magersucht bietet dem Verstandnis keine Schwierigkeiten. Sie wird hervorgerufen durch den Mangel an Nebennierenrinddrüsenproduktion und

dokumentiert sich klinisch im Bilde der sogenannten ADDISON'schen Krankheit. Zu einer stärkeren Abmagerung kommt es in der Regel erst im letzten Abschnitte der Krankheit wenn mit Zunahme der Dynamie der dyspeptischen insbesondere der intestinalen Erscheinungen der allgemeine Kräfteverfall einsetzt. Appetitlosigkeit und evtl. Durchfälle liegen als Ursache hier klar zutage für einen vermehrten Stoffbedarf des Organismus spricht nichts im Gegenteil im Endstadium pflegt der Grundumsatz meist herabgesetzt zu sein [Lit. bei GRAFE und FALTA (Z)]. Die Genese der Abmagerung die zwar sehr häufig aber keineswegs gesetzmäßig eintritt ist keineswegs eindeutig inkretorischer Natur. Vielfach läßt sich nicht entscheiden wie weit der die Nebennieren zerstörende Tumor oder gleichzeitig sonst im Körper vorhandene tuberkulöse Herde die Ursache sind. Trotz dem möchte ich glauben daß es eine Magersucht allein durch Nebenniereninsuffizienz gibt denn ich kenne Fälle in denen die tuberkulösen Herde der Nebennieren so klein und so einziges Zeichen einer aktiven spezifischen Erkrankung waren daß es gezwungen erscheint eine gleichzeitig bestehende Abmagerung diesen geringfügigen Veränderungen direkt zur Last zu legen.

#### γγ) Insulare Magersucht

Der Vollständigkeit halber sei an dieser Stelle auch der Diabetes mellitus erwähnt weil er oft mit sehr rasch einsetzenden und häufig besonders starken Abmagerungserscheinungen einhergeht (Diabète maigre). Der Mechanismus ist hier ganz besonders geartet und nicht einheitlich.

Meist sind es 2 Faktoren die zugleich wirken immer eine relativ unzureichende Nahrungsaufnahme und daneben oft ein abnormer Wasserverlust des Körpers. Mit den Zuckerausscheidungen im Urin verliert der Körper normalerweise nutzbare Calorien der Nahrung pro 1 g Zucker 42 cal bei großen Harnzuckermengen unter Umständen 20—30% des Brennwertes der aufgenommenen Speisen. In vielen Fällen wird zur Deckung des Defizits reflektorisch der Appetit gesteigert es kommt zu dem bekannten Heißhunger mancher Diabetiker der aber keineswegs immer so groß ist daß nun um so viel mehr Nahrung aufgenommen wird als im Harn an Brennwert zu Verlust geht. Daneben aber gibt es zahlreiche Kranke bei denen der Appetit sich nicht gegenüber dem Normalzustand ändert oder sogar wie oft in schweren Fällen nachläßt. Besonders starke Gewichtnahmen sind dann natürlich unausbleiblich.

Jede Einchemelzung von lebendiger Substanz und von Reservestoffen ist mit Wassererlust für den Organismus verknüpft gewöhnlich betragen sie das 4 bis 6fache der eingeschmolzenen Trockensubstanzmenge manchmal wird aber ein Teil des Wassers vom Körper retiniert. Beim Diabetiker sind aber häufig vor allem bei Diabète maigre die Wasserausscheidungen unverhältnismäßig groß. Das Gewebe verliert abnorm Wasser aus 2 Gründen einmal zur Verdünnung des Harnzuckers dessen konzentrierte Ausscheidung eine gewaltige Beanspruchung der Nieren bedeutet dann aber infolge einer in seinen Einzelheiten noch nicht befriedigend aufgeklärten Entzündungstendenz des diabetischen Gewebes (Vaheray 1931) darüber im Diabète hospitalis und schließlich auch infolge einer Acidose.

Auch hier liegen keine unabwendbaren Zwangsläufigkeiten vor denn ebenso wie Gewichtsabnahmen nicht regelmäßig auftreten so sind sie da wo es dazu kommt jederzeit reparabel selbst ohne tiefgreifende Änderung in der Stoffwechsellaage.

#### δδ) Hypophysäre Magersucht

Der Hypophyse kommt zweifellos eine besondere Bedeutung für Wachstum und Ernährungszustand zu. CASELLI CUSHING u. Mitarb. ASCHNER u. a. [Lit. bei P. TRENDLENBURG JONES (Z) u. a.] zeigten eindeutig die Wachstumshemmung

bei hypophyseopriven Hunden sie ist um so stärker je früher die Entfernung vorgenommen wird. Viel widerspruchsvoller ist die Einwirkung auf den Stoffwechsel. Während ältere Autoren nach Entfernung der Hypophyse das Bild des sogenannten A pituitarismus mit zunehmender Apathie, Nahrungsverweigerung, Pulsschwäche, Adynamie der Muskeln, Temperatursenkung und Koma innerhalb weniger Tage sich entwickeln sahen, sind mit Verbesserung der Technik die Einwirkungen der Hypophysenentfernung auf Gesundheit und Stoffwechsel immer geringer geworden. So fand SATO (unter TREYDELENBURG) unter 40 hypophysenlosen Hunden niemals eine Kachexie. Da wo Veränderungen im Ernährungszustand beobachtet wurden, handelte es sich meist um eine Neigung zur Verfettung, die zuerst CUSHING, ASCHNER u. LEWIN [Lit. bei A. JÖRES (Z)] beschrieben. Ratten verhalten sich gewöhnlich ebenso, doch sind bei erwachsenen Tieren von FOSTER u. SMITH nach Entfernung der Hypophyse auch starke Gewichtsverluste und hochgradige Kachexie beschrieben worden. Immer scheint es zu Störungen der Genitalentwicklung zu kommen. Partielle Exstirpationsversuche zeigten, daß die Einwirkung auf Wachstum und Stoffwechsel vom Vorderlappen ausgeht. Ihm schreiben KESTNER u. Mitarb. auch eine besondere Bedeutung für die Größe der spezifisch dynamischen Wirkung zu. Die kurz skizzierten Tierexperimente zeigen mithin, daß die Hypophyse den Ernährungszustand in entgegengesetzter Richtung beeinflussen kann, aber es ist noch nicht gelungen, die Ursache des konträren Verhaltens aufzudecken. Vielleicht spielt dabei die Funktion des Zwischenhirns eine Rolle.

Die klinischen Beobachtungen am Menschen stimmen sehr gut mit den experimentellen Ergebnissen überein. Hypophysenerkrankungen lassen in der Regel den Ernährungszustand unverändert oder führen zur Fettsucht, der sogenannten Dystrophia adiposogenitalis. Daneben aber gibt es in sehr seltenen Fällen genau das Analogon des experimentellen A pituitarismus in Form der wohl charakterisierten hypophysären Kachexie. Hier steht die hypophysäre Genese der Magersucht außer allem Zweifel. Noch hypothetisch ist die Rolle der Hypophyse bei gewissen nicht zur Atrophie führenden Formen von Magersucht, von denen in der 2. Unterabteilung zu sprechen ist.

Nachdem MARBURG (1904) mehr hypothetisch und FALTA (Z) (1913) an der Hand einer einschlägigen Beobachtung schon die Vermutung ausgesprochen hatten, daß eine Erkrankung der Hypophyse nicht nur zur Dystrophia adiposogenitalis, sondern in seltenen Fällen auch zu einer Kachexie führen kann, hat 1913 und in den folgenden Jahren SIMMONDS, Altona, in mehreren Arbeiten das Bild der von ihm als hypophysäre Kachexie bezeichneten Krankheit klinisch und anatomisch genau studiert und umrissen.

Charakteristisch für dies auch als SIMMONDSsche Krankheit bezeichnete Leiden ist ein allmählich unter starker Abmagerung, Anämie und Greisenhaftigkeit (Haar- und Zahnausfall, Genitalatrophie) sich entwickelnder Kräfteverfall, der als pathologisch-anatomische Grundlage schwere Veränderungen des Hypophysenvorderlappens aufweist.

Es liegt hier durchaus das Analogon des experimentellen A pituitarismus vor.

Welche Ruinen durch diese furchtbare Erkrankung aus blühenden Menschen werden können, zeigen besonders eindrucksvoll die folgenden, der ausgezeichneten Darstellung der Krankheiten der endokrinen Drüsen von H. ZONDER (Z) entnommenen Bilder (Abb. 40 u. 41), die keines Kommentars bedürfen.

Die außerordentlich seltene Krankheit, von der kürzlich ESCAMILLA (Z) wieder 3 charakteristische Fälle veröffentlichte, entwickelt sich meist ganz allmählich im Laufe vieler Jahre. Es sind Krankheitsdauern bis zu 18 Jahren beschrieben worden. Betroffen sind ganz vorwiegend, wenn auch nicht ausschließlich,

erwachsene Frauen vielfach nach einer Geburt. Sehr selten ist das Auftreten in der Pubertätszeit wie beschrieben beim Kleinkind.

Die Krankheit drückt dem ganzen Körper nach und nach ihren verhängnisvollen Stempel auf. Die Haut wird weiß, blaß, runzelt, verliert ihren Turgor, die Haare fallen aus, zuerst gewöhnlich am Kopf und an den Augenbrauen, dann an allen anderen behaarten Stellen des Körpers. Das Fett- und Muskelgewebe wird atrophisch und zwar nicht nur wie bei den meisten Abmagerungen am Stamm und

den Extremitäten, sondern sehr frühzeitig und sehr ausgesprochen auch im Gesicht. Meist ist es der Typus der *Macies* wie bei schweren zehrenden Krankheiten, manchmal bleibt das Fett der unteren Extremitäten und der Hüften noch etwas länger erhalten. In Verbindung mit den zahllosen und z. T. gleichfalls atrophischen Kiefern ent-



Abb. 40. 4-jährige Patientin mit Hypoparathyroidismus (Zondek).



Abb. 41. Degenerationszustand des Leibes.

steht dann das charakteristische greisenhafte Aussehen wie es auch die Kranke in Abb. 40 in sehr ausgesprochenem Maße zeigt. In der allgemeinen Puckbildung nehmen aber auch die inneren Organe teil, vor allem in der Bauchhöhle, so daß SIMONDS mit Recht von einer Splanchnomikrie gesprochen hat. Meist bestehen Magendarmatonie mit heftigen Schmerzen, Hypacidität oder Achylie.

Besonders stark ist die Mitbeteiligung anderer innersekretorischer Drüsen insbesondere der Genitalen. Es gilt das sowohl für die Keimdrüsen und ihre Funktionen wie für die äußeren Genitalen und die sekundären Geschlechter. Es entwickelt sich eine hochgradige Atrophie auf der ganzen Linie, die bei der Frau zum Ausfall der Periode, beim Manne zum Erlöschen der Potenz führt. Meist ist auch die Schilddrüse verkleinert, frei bleiben vom letzten Stadium abgesehen meist Nieren und Zirkulationsorgane sowie die Lungen. Vereinzelt bestehen schon frühzeitig Hypotonien und Blutdruckregulationsstörungen (SHELLOV).

Auf dem Gebiete des *Verensystems* und von Anomalien eine mechanische Übererregbarkeit der Muskeln, vereinzelt sogar epileptische Anfälle, psychisch allgemeine Energielosigkeit, Neigung zu Depressionen und Verwirrungszuständen.

bei hypophyseopriven Hunden sie ist um so starker je früher die Entfernung vorgenommen wird. Viel widerspruchsvoller ist die Einwirkung auf den Stoffwechsel. Während ältere Autoren nach Entfernung der Hypophyse das Bild des sogenannten Apituitarismus mit zunehmender Apathie, Nahrungsverweigerung, Pulsschwäche, Adynamie der Muskeln, Temperatursenkung und Koma innerhalb weniger Tage sich entwickeln sahen, sind mit Verbesserung der Technik die Einwirkungen der Hypophysenentfernung auf Gesundheit und Stoffwechsel immer geringer geworden. So fand SATO (unter TREUDELENBURG) unter 40 hypophysenlosen Hunden niemals eine Kachexie. Da, wo Veränderungen im Ernährungszustand beobachtet wurden, handelte es sich meist um eine Neigung zur Verfettung, die zuerst CUSHING, ASCHNER u. LEWIN (lat. bei A. JÖRES (Z)) beschrieben. Ratten verhalten sich gewöhnlich ebenso, doch sind bei erwachsenen Tieren von FOSTER u. SMITH nach Entfernung der Hypophyse auch starke Gewichtsverluste und hochgradige Kachexie beschrieben worden. Immer scheint es zu Störungen der Genitalentwicklung zu kommen. Partielle Exstirpationsversuche zeigten, daß die Einwirkung auf Wachstum und Stoffwechsel vom Vorderlappen ausgeht. Ihm schreiben KESTNER u. Mitarb. auch eine besondere Bedeutung für die Größe der spezifisch dynamischen Wirkung zu. Die kurz skizzierten Tierexperimente zeigen mithin, daß die Hypophyse den Ernährungszustand in entgegengesetzter Richtung beeinflussen kann, aber es ist noch nicht gelungen, die Ursache des konträren Verhaltens aufzudecken. Vielleicht spielt dabei die Funktion des Zwischenhirns eine Rolle.

Die klinischen Beobachtungen am Menschen stimmen sehr gut mit den experimentellen Ergebnissen überein. Hypophysenerkrankungen lassen in der Regel den Ernährungszustand unverändert oder führen zur Fettsucht, der sogenannten Dystrophia adiposogenitalis. Daneben aber gibt es in sehr seltenen Fällen genau das Analogon des experimentellen Apituitarismus in Form der wohl charakterisierten hypophysären Kachexie. Hier steht die hypophysäre Genese der Magersucht außer allem Zweifel. Noch hypothetisch ist die Rolle der Hypophyse bei gewissen nicht zur Atrophie führenden Formen von Magersucht, von denen in der 2. Unterabteilung zu sprechen ist.

Nachdem MARBURN (1904) mehr hypothetisch und FALTA (Z) (1913) an der Hand einer einschlägigen Beobachtung schon die Vermutung ausgesprochen hatten, daß eine Erkrankung der Hypophyse nicht nur zur Dystrophia adiposogenitalis, sondern in seltenen Fällen auch zu einer Kachexie führen kann, hat 1913 und in den folgenden Jahren SIMONDS Altona in mehreren Arbeiten das Bild der von ihm als hypophysäre Kachexie bezeichneten Krankheit klinisch und anatomisch genau studiert und umrissen.

Charakteristisch für dies auch als SIMONDSsche Krankheit bezeichnete Leiden ist ein allmählich unter starker Abmagerung, Anämie und Greisenhaftigkeit (Haar- und Zahnausfall, Genitalatrophie) sich entwickelnder Kraftverfall, der als pathologisch-anatomische Grundlage schwere Veränderungen des Hypophysenvorderlappens aufweist.

Es liegt hier durchaus das Analogon des experimentellen Apituitarismus vor.

Welche Ruinen durch diese furchtbare Erkrankung aus blühenden Menschen werden können, zeigen besonders eindrucksvoll die folgenden, der ausgezeichneten Darstellung der Krankheiten der endokrinen Drüsen von H. ZONDEK (4) entnommenen Bilder (Abb. 40 u. 41); die keines Kommentars bedürfen.

Die außerordentlich seltene Krankheit, von der kürzlich ESCAMILLA (Z) wieder 3 charakteristische Fälle veröffentlichte, entwickelt sich meist ganz allmählich im Laufe vieler Jahre. Es sind Krankheitsdauern bis zu 18 Jahren beschrieben worden. Betroffen sind ganz vorwiegend, wenn auch nicht ausschließlich

erwachsene Frauen vielfach nach einer Geburt. Sehr selten ist das Auftreten in der Pubertätszeit wie beschrieben beim Kleinkind.

Die Krankheit drückt dem ganzen Körper nach und nach ihren verhängnisvollen Stempel auf. Die Haut wird welk, blaß, runzelig, verliert ihren Turgor, die Haare fallen aus, zuerst gewöhnlich am Kopf und an den Augenbrauen, dann an allen anderen behaarten Stellen des Körpers. Das Fett- und Muskelgewebe wird atrophisch und zwar nicht nur wie bei den meisten Abmagerungen am Stamm und

den Extremitäten, sondern sehr frühzeitig und sehr ausgesprochen auch im Gesicht. Meist ist — der Typus der *Macies* wie bei schweren zehrenden Krankheiten — manchmal bleibt das Fett der unteren Extremitäten und der Hüften noch etwas länger erhalten. In Verbindung mit den zahnlosen und z. T. gleichfalls atrophischen Kiefern ent-



Abb 40 4. Jährlg. T. H.  
I. C. II. 1. Hypo. p. b. (h. Z. D.)



Abb 41 D. gl. I. K. k.  
acht Jährl. or. B. gl. d. s. L. id. n.

steht dann das charakteristische greisenhafte Aussehen, wie es auch die Kranke in Abb. 40 in sehr ausgesprochenem Maße zeigt. An der allgemeinen Rückbildung nehmen aber auch die inneren Organe teil, vor allem in der Bauchhöhle, so daß SIMONOWITSCH mit Recht von einer Splanchnomikrie gesprochen hat. Meist bestehen Magendarmatonie z. T. mit heftigen Schmerzen, Hypacidität oder Achylie.

Besonders stark ist die Mitbeteiligung anderer innersekretorischer Drüsen, insbesondere der Schilddrüse. Es gilt das sowohl für die Keimdrüsen und ihre Funktionen wie für die äußeren Genitalien und die sekundären Geschlechtszeichen. Es entwickelt sich eine hochgradige Atrophie auf der ganzen Linie, die bei der Frau zum Ausfall der Eierstöcke, beim Manne zum Erlöschen der Potenz führt. Meist ist auch die Schilddrüse verkleinert, frei bleiben vom letzten Stadium abgesehen meist Nieren und Zirkulationsorgane sowie die Lungen. Vereinzelt bestehen schon frühzeitig Hypotonien und Blutdruckregulationsstörungen (SCHELLONG).

Auf dem Gebiete des *Verhaltens* sind von Anomalien eine mechanische Übererregbarkeit der Muskeln vereinzelt sogar epileptische Anfälle, psychisch allgemeine Energielosigkeit, Neigung zu Depressionen und Verwirrungs Zuständen

Gewichtsgewinnen anspricht als der gleich starken Überernährung wirksames Hypophysenvorderlappenhormon zugesetzt wurde

Dieser therapeutische Effekt in Verbindung mit der abnorm kleinen Sella turcica (Abb 43) legt doch den Schluß sehr nahe daß hier eine Anomalie bzw. Unterfunktion



Abb 43 Röntgenbild des Schädels des Jungen der Abb 4

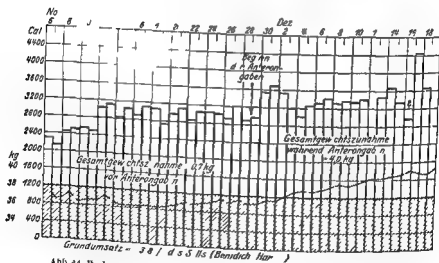


Abb 44 Wahrung ta k r l b r e führung ohne und mit Hypophysenvorderlappensubstanz  
b d m fünfze n i h gen J ngen a f Abb 4

des Hypophysenvorderlappens die Ursache der Magerkeit war. Gegen das Vorliegen einer beginnenden hypophysären Kachexie spricht der frühe Beginn (mit 7 Jahren) und die lange Dauer der glänzende Appetit das Fehlen jeder Kachexie und der normale Grundumsatz. Die endgültige Entscheidung ob hier eine besondere Form

hypophysärer Magerkeit vorliegt oder eine atypische benigne Form der SIMONSSchen Krankheit kann natürlich nur die weitere Entwicklung des Prozesses bringen. Als ich den Jungen 1937 nach 11 Jahren wieder sah hatte er sich normal entwickelt und an Gewicht zugenommen war aber immer noch recht mager besonders im Gesicht. Das Aussehen des Gesichtes erinnert sehr an die Lipodystrophie von SIMONSS. Im Vergleich mit dessen Schilderung fällt aber die Mitbeteiligung der Genitalien und die allgemeine Abmagerung auf. Auf die Frage der Zugehörigkeit der SIMONSSschen Krankheit zur hypophysären Magersucht soll erst später eingegangen werden.

Ins Gebiet der hypophysären Magersucht gehört auch vielleicht die postpartuale Form von H. CURSCHMANN. H. CURSCHMANN beschrieb 1936 eine besondere Form von Magersucht im Anschluß an schwere Geburten bei jungen nordischen Frauen unter dem Namen postpartuale Magersucht. Die Frauen mageren progressiv ab und verelenden. Außer einer Herabsetzung der spezifisch dynamischen Eiweißwirkung und inkonstanten genitalen Veränderungen finden sich keine Störungen. CURSCHMANN war geneigt als Ursache eine abnorm starke Involution der Prahypophyse im Sinne von L. EHRH anzunehmen.

C. A. SCHMITZ denkt eher an eine Diencephalose, da er in einem seiner Fälle eine postpartuale Magersucht in unmittelbarem Anschlusse an eine postpartuale Fettsucht entstehen sah. Beide Krankheiten in denen konstitutionelle Faktoren eine Rolle spielen sollen werden von ihm als Ausdruck einer postpartualen diencephalen Reaktion angesehen. Pathologisch anatomische Prozesse in der Hypophyse konnte er ausschließen. Das Stammhirn war anscheinend nicht verändert so daß von einer Diencephalose nicht gesprochen werden kann. Neueste Untersuchungen von WEDLER lassen es als sehr fraglich erscheinen ob es überhaupt eine echte Diencephalose gibt.

### 3) Cerebrale Magersucht

Bei der außerordentlich reichlichen Nervenversorgung des Fettgewebes erhebt sich die Frage ob es neben der experimentell und klinisch sichergestellten cerebralen (Zwischenhirn) Fettsucht auch eine isolierte Zwischenhirnmagersucht gibt. In den Versuchen von GRAVE u. Mitarb. mit feinen Stichverletzungen und Nelrosen des Zwischenhirns war es bisher nur gelungen eine typische Fettsucht zu erzeugen aber niemals eine Magersucht. Allerdings war unermesslich Material nicht sehr groß. Soviel ich sehe ist auch anderen Experimentatoren dies nicht gelungen. W. H. HAYS Zürich hat gemäß einer schriftlichen Mitteilung an mich in seinen zahllosen Elektrokoagulationsversuchen im Hypothalamus vereinzelt Magersucht beobachtet aber sie war nicht primär zentral bedingt. Die Tiere verloren jede Initiative auch zum Fressen und mageren infolge mangelnder Nahrungsaufnahme sukzessive immer mehr ab. Schließlich kam es zu eitriger Pharyngitis mit Nebenhöhlenbeteiligung und tödlicher Pneumonie.

Diese Fälle bei denen offenbar das Hungerzentrum schwer geschädigt war gehören also mehr in die Gruppe der primären Anorexie allerdings mit dem großen Unterschiede gegenüber allen anderen Formen daß hier eine organische Zwischenhirnsschädigung die Ursache war. Auch RANSOY u. MAGOY erwähnen in ihrer großen monographischen Darstellung *The Hypothalamus* keine Fälle von primär zentraler Magersucht.

Nach zahlreichen Untersuchungen von BAUR, WASSERMAN, HAUSBECKER u. a. hat das Nervensystem im allgemeinen einen hemmenden Einfluß auf das Fettgewebe, da die Entnervung zu Wucherungen mit vermehrtem Fettansatz und vermehrter Lipidbildung führt. Dinsch wurde vermehrte Fettschmelzung durch verärrten Nervenzit herbeigeführt werden können.



Gewichtsgewinnen anspricht als der gleich starken Überernährung wirksames Hypophysenvorderlappenhormon zugesetzt wurde

Dieser therapeutische Effekt in Verbindung mit der abnorm kleinen Sella turcica (Abb 4) legt doch den Schluß sehr nahe daß hier eine Anomalie bzw. Unterfunktion



Abb 4 Röntgenbild des Schädels des Jungen der Abb 1

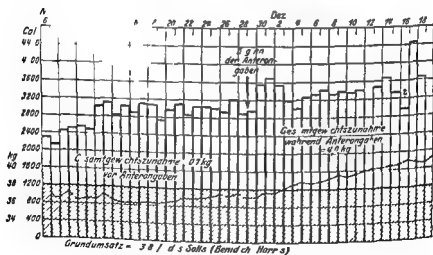


Abb 44 Wirkung stark. Hypophysenhormon und mit Hypophysenvorderlappenhormon bei dem fünfjährigen Jungen auf Abb 4

des Hypophysenvorderlappens die Ursache der Magerkeit war. Gegen das Vorliegen einer beginnenden hypophysären Kachexie spricht der frühe Beginn (mit 7 Jahren) und die lange Dauer der glänzenden Appetit, das Fehlen jeder Kachexie und der normale Grundumsatz. Die endgültige Entscheidung ob hier eine besondere Form

hypophysisären Magerkeit vorliegt oder eine atypische benigne Form der SIMMONSschen Krankheit kann natürlich nur die weitere Entwicklung des Prozesses bringen. Als ich den Jungen 1937 nach 8 Jahren wieder sah hatte er sich normal entwickelt und an Gewicht zugenommen war aber immer noch recht mager besonders im Gesicht. Das Aussehen des Gesichtes erinnert sehr an die Lipodystrophie von SIMMONS. Im Vergleich mit dessen Schilderung fällt aber die Mitbeteiligung der Genitalien und die allgemeine Abmagerung auf. Auf die Frage der Zugehörigkeit der SIMMONSSchen Krankheit zur hypophysisären Magersucht soll erst später eingegangen werden.

Ins Gebiet der hypophysisären Magersucht gehört auch vielleicht die postpartuale Form von H. CURSCHMANN. H. CURSCHMANN beschrieb 1936 eine besondere Form von Magersucht im Anschluß an schwere Geburten bei jungen nordischen Frauen unter dem Namen postpartuale Magersucht. Die Frauen mageren progressiv ab und verelenden. Außer einer Herabsetzung der spezifisch dynamischen Eiweißwirkung und inkonstanten genitalen Veränderungen finden sich keine Störungen. CURSCHMANN war geneigt als Ursache eine abnorm starke Involution der Prähypophyse im Sinne von PÉRIE anzunehmen.

C. A. SCHURTZ denkt eher an eine Diencephalose, da er in einem seiner Fälle eine postpartuale Magersucht in unmittelbarem Anschlusse an eine postpartuale Fettsucht entstehen sah. Beide Krankheiten in denen konstitutionelle Faktoren eine Rolle spielen sollen werden von ihm als Ausdruck einer postpartualen diencephalen Peaktion angesehen. Pathologisch-anatomische Prozesse in der Hypophyse konnte er ausschließen. Das Stammhirn war anscheinend nicht verändert, so daß von einer Diencephalose nicht gesprochen werden kann. Neueste Untersuchungen von WEDLER lassen es als sehr fraglich erscheinen, ob es überhaupt eine echte Diencephalose gibt.

### a) Cerebrale Magersucht

Bei der außerordentlich reichlichen Nervenversorgung des Fettgewebes erhebt sich die Frage, ob es neben der experimentell und klinisch sichergestellten cerebralen (Zwischenhirn-) Fettsucht auch eine isolierte Zwischenhirnmagersucht gibt. In den Versuchen von GRAVE u. Mitarb. mit feinen Stichverletzungen und Nekrosen des Zwischenhirns war es bisher nur gelungen eine typische Fettsucht zu erzeugen, aber niemals eine Magersucht. Allerdings war unser Material nicht sehr groß. Soviel ich sehe ist auch anderen Experimentatoren das nicht gelungen. W. J. HESS, Zürich, hat gemäß einer schriftlichen Mitteilung an mich in seinen zahllosen Fletrol-oagulationsversuchen im Hypothalamus vereinzelt Magersucht beobachtet, aber sie war nicht primär zentral bedingt. Die Tiere verloren jede Initiative auch zum Fressen und mageren infolge mangelnder Nahrungsaufnahme sukzessive immer mehr ab. Schließlich kam es zu eitriger Phinitis mit Nebenhöhlenbeteiligung und tödlicher Pneumonie.

Diese Fälle, bei denen offenbar das Hungerzentrum schwer geschädigt war, gehören also mehr in die Gruppe der primären Anorexie, allerdings mit dem großen Unterschiede gegenüber allen anderen Formen, daß hier eine organische Zwischenhirnschädigung die Ursache war. Auch RANSOY u. MAGOEN erwähnen in ihrer großen monographischen Darstellung *The Hypothalamus* keine Fälle von primär zentraler Magersucht.

Nach zahlreichen Untersuchungen von BAUR, WASSERMANN, HAUSBERGER u. a. hat das Nervensystem im allgemeinen einen hemmenden Einfluß auf das Fettgewebe, da die Entnervung zu Wucherungen mit vermehrtem Fettanatz und vermehrter Fettbildung führt. Danach wurde vermehrte Fetteinschmelzung durch verstärkten Nervenzentriz herbeigeführt werden können.

Wie steht es mit den wegen ihrer Vieldeutigkeit weniger beweiskräftigen klinischen Befunden für eine cerebrale Magersucht?

Ich glaube daß diese Frage nach dem bisher vorliegenden allerdings noch nicht sehr großen Beobachtungsmaterial bejaht werden muß

In dem großen Material das GAGEL RANSON MAGOON BODECHTEL KAUFMAN DODDS u a über Zwischenhirnerkrankungen zusammengestellt haben finden sich auch mehrere Fälle von ausgesprochener Magersucht

GAGEL wundert sich mit Recht darüber daß histologisch gleichartige Tumoren mit gleicher Lokalisation bei dem einen Falle stärkste Fettsucht bei dem anderen stärkste Magersucht erzeugen TONNIS sah nach freundlicher Mitteilung bei seinen zahlreichen Hypophysentumoren nie primäre Magersucht

Auch encephalitische paralytische und arteriosklerotische Herde (GAGEL und REICHARDT) im Zwischenhirn können Magersucht hervorrufen

Besonders interessant ist in diesem Zusammenhange der Wechsel von Fettsucht und Magersucht

Es kommt das nicht nur beim M CUSHING vor wofür THANNHAUSER (Z) ein charakteristisches Beispiel bringt sondern auch bei Zwischenhirnerkrankungen So hat GAGEL einen mehrfachen Wechsel von Fett und Magersucht bei Tumoren beschrieben Ferner haben W NONNEBRUCH u FEUCHTINGER über eine 43jährige Kranke mit Magersucht berichtet die 10mal zwischen Magersucht Normalzustand und Fettsucht wechselte Es handelte sich um Encephalitisfolgen bei einer Psychopathie bei der die Stoffwechselstörungen anscheinend sehr stark von seelischen Erlebnissen (beglückenden und enttäuschenden Liebeserlebnissen) abhingen oder zum mindesten zeitlich damit verbunden waren Die Magersucht mit 38—40 kg Gewicht wurde schließlich zu einem Dauerzustand Natürlich lagen auch hier erhebliche Schwankungen der Appetenz und Nahrungsaufnahme vor Im Prinzip das gleiche bringen 2 weitere Krankengeschichten von NONNEBRUCH u FEUCHTINGER

SALUS beobachtete einen postencephalitischen Zustand in dem Fettsucht mit Diabetes insipidus und Narkolopsie einerseits mit einer Magersucht ohne diese Begleitsymptome andererseits abwechselten In diesem Falle scheint allerdings auch die Hypophyse beteiligt gewesen zu sein wenn auch wahrscheinlich nur sekundär und vorübergehend

Aus allen diesen und ähnlichen Beobachtungen muß man schließen daß es tatsächlich eine cerebrale Magersucht gibt wenn auch sicher nur in seltenen Fällen und ohne daß es gelingt sie cerebral zu lokalisieren H CURSCHMANN ist allerdings anderer Ansicht da er Abmagerungserscheinungen bei Tabes Hirnleues und myotonischer Dystrophie als diencephal bedingt ansieht was aber m E bei den ausgedehnten Veränderungen die diese Krankheiten auch sonst machen nur angängig wäre wenn isolierte Krankheitsherde im Zwischenhirn tatsächlich optisch gefunden werden was aber anscheinend nur sehr selten der Fall ist

Vielleicht gehören auch die schweren Abmagerungen bei Psychosen vor allem bei solchen depressiver Art (Melancholien Schizophrenien und depressive Phase des manisch depressiven Irreseins) in dieses Gebiet Auch hier ist die sekundäre Folge in erster Linie ein Darniederliegen von Appetit und Nahrungsaufnahme

Sichere organische Veränderungen sind bisher weder im Zwischenhirn noch sonst gefunden so daß man psychogen bedingte funktionelle Anomalien in den die Nahrungsaufnahme regulierenden Zentren annehmen mußte Die Dinge liegen also ähnlich wie bei Neurosen und man kann darüber streiten ob es nicht richtiger wäre diese Gruppe von Krankheiten in die 1. Form (Magersucht durch Anorexia nervosa) einzureihen

Ein Sonderfall liegt vor bei der Hemiatrophia faciei und den seltenen Fällen von halbseitigem Fettschwund wie I. R. MÜLLER so beschrieben hat. Die Zwischenhirnneurose scheint mir hier allerdings noch nicht über jeden Zweifel erhaben da man noch keine genauen Sektionsbefunde vorliegen

Im Gebiet der cerebralen oder neuralen Magersucht gehört vielleicht auch die Lipodystrophia progressiva von SIMONS. Wegen der noch nicht geklärten pathologisch-anatomischen Verhältnisse und der klinischen Sonderstellung dieses eigenartig scharf umrissenen Krankheitsbildes wird es zweckmäßigerweise erst später unter den Formen circumscripiter Magersucht besprochen.

#### d) Neurale Magersucht

Bei Erkrankungen der peripheren Nerven vor allem bei der spinalen progressiven Muskelatrophie aber auch bei der neuralen Muskelatrophie bei der neben den Anomalien an den peripheren Nerven meist auch im Rückenmark Veränderungen gefunden werden sehen wir außer der Muskulatur gleichzeitig auch das Fettgewebe darüber oft in erheblichem Maße schwinden so daß hier der Gedanke sehr nahe liegt daß zugleich mit den Nerven für die Muskulatur auch die trophischen Nerven für das Fettgewebe durch den Krankheitsprozeß mitgeschädigt sind. Ich würde das sogar für sicher halten wenn wir nicht Ähnliches manchmal auch bei der Dystrophia musculorum progressiva die doch trotz einzelner pathologischer Rückenmarksbefunde ganz allgemein als eine primäre Myopathie aufgefaßt wird in den atrophischen Bezirken fanden. Der Paralleismus von Muskel- und Fettatrophie ist oft ganz unabhängig vom Sitze der Läsion so groß daß irgendeine gemeinsame Grundlage wahrscheinlich ist. Ob dabei immer das Nervensystem das Entscheidende ist möchte ich bezweifeln für manche Fälle liegt jedenfalls die Annahme einer verschlechterten Blutversorgung die als Folge der Muskelatrophien neben der Muskulatur auch das Fettgewebe trifft als auslösendes Moment näher.

#### e) Konstitutionelle Magersucht unklarer Genese

Neben den geschilderten Formen von Magersucht gibt es eine große Gruppe von Menschen die trotz vollster Gesundheit und oft sogar großer Leistungsfähigkeit durch ihre Magerheit auffallen. Charakteristisch ist für diese Gruppe ein starkes Mißverhältnis zwischen Nahrungsaufnahme und Gewicht. Obwohl die gewohnheitsgemäß aufgenommenen Nahrungsmengen übernormal groß sind kommt es zu keinem Gewichtsansatz. Manche sind sogar abnorm untergewichtig. Am häufigsten findet man diese Paradozien im 2—4. Lebensjahrzehnte. Manchmal gleichen sie sich im späteren Lebensalter aus vielfach bestehen sie das ganze Leben hindurch. Auch als familiäre konstitutionelle Eigentümlichkeit sah ich vereinzelt solches Verhalten. Weil immer wieder bei angestrichenen Menschen von ihren Angehörigen der Verdacht einer geheimen zehrenden Krankheit trotz Faltens irgendwelcher positiver Anzeichen dafür auftaucht werden häufig ärztliche Untersuchungen und Beratungen gewünscht. Stets ist abgesehen von dem unternormal entwickelten Fettpolster der Untersuchungsbefund negativ. Obwohl solche Menschen die vielfach schon seit langem als Luxusconsumenten bezeichnet werden den meisten Laien und Ärzten wohlbekannt sind Stoffwechseluntersuchungen an solchen Leuten nur in sehr spärlichem Maße vorhanden. Nach den wenigen vorübergehenden Beobachtungen von GRAFE, PLAUT und LAUTER bewegen sie sich die Werte des Grundumsatzes in physiologischer Breite von  $\pm 15\%$  manchmal sowohl der oberen wie der unteren Grenze nahe. Über die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrung wechseln die Angaben. Während

## Literatur

## I Zusammenfassende Darstellungen (Z)

- BAHRER F Fettsucht u Magersucht Hdb d inn Mediz 4 Aufl Bd VII S 1118 (1935) —  
 BAUER J Die Erkrankungen der inneren Sekretion Berlin Springer 1929 — BAST H W  
 Magersucht als ganzheitliches Problem Med Klin 1930 49 — Krankheiten der Schilddrüse  
 Hdb d inn Med 4 Aufl Bd VII S 612 (1955)  
 ESCAMILLA R F Simmonds disease and anorexia nervosa in ■ Soskins Progreß etc (Z)  
 S 52. (1950)  
 FAITA W Die Erkrankungen der Blutdrüsen 2 Aufl Berlin u Wien Springer 1938 —  
 FREUTINGER O Fettsucht und Magersucht Stuttgart Enke 1946  
 GASTINEAU C F and others Treatment of the Fat and Lean J Amer Med Assoc 139  
 2 86 (1946) — GLATZEL H Allgemeine Magersucht und Magerkeit Hdb d inn Med  
 3 Aufl Bd VI 552 (1944)  
 HEVI F Die primäre psychogene Magersucht Endokrinologie 28 28 (1951)  
 JORES A Innersekretorische Krankheiten Hdb d inn Med 4 Aufl Bd VII 1 (1955)  
 LICHTWITZ L Hdb d inn Med IV 1 927 (1936)  
 MARX H Innere Sekretion Hdb d inn Med Bd VI S 224 u 315 (1941)  
 NEWBURN L H and W D ROBINSON Unter nutrition in Diseases of metabolism ed  
 G C DUNCAN 2 ed ■ 509 Philad a London Saunders 1947  
 BOSKEY S Progreß in clinical endocrinology New York Grune and Stratton 1950  
 THANNHAUSER S J Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselerkrankungen ■ 64  
 München Bergmann 1929  
 WILLIAMS P H Textbook of endocrinology Philadelphia and London Saunders 1950  
 ZONDER H Die Erkrankung der endokrinen Drüsen 2 Aufl Berlin Springer 1938  
 Ferner sei auf die zusammenfassenden Darstellungen zum Kap: Fettsucht sowie zum Kap  
 Unterernährung verwiesen

## II Einzelarbeiten

## Einleitung und Einteilung

- LAUTER O u TERREDEBRUGGE Dtsch Arch klin Med 181 181 193 (1933)  
 Magersucht infolge primärer nicht endokriner Anorexie (Anorexia nervosa)  
 BECK J C and BROGNER MORTENSEN Acta med scand (Stockh) 149 403 (1904) —  
 BERKMAN J M Anorexia nervosa Ann Int Med 22 619 (1945)  
 DECOURT J Dtsch med Wschr 1933 1619 u 1661  
 ESCAMILLA P F Ann Int Med 30 (1949) — ESCAMILLA R F u S SOSKIN (Z)  
 S 625  
 GRAY E Der Gesamtstoff und Kraftwechsel bei der Ernährung des Menschen ■ 1,7 u  
 241 München Bergmann 1933 — GULL W Trans Clin Soc London 7 22 (1874)  
 LUTZ J Zt f Kinderpsychiatr 4 631 (1947/48)  
 ROSSEN P H, u Mitarb Schweiz med Wschr 1930 46.  
 SHEEHAN H L Irish J Med Science 2,0 241 (1948) dort auch seine älteren Arbeiten —  
 STILLER Grundzüge der Asthenie Stuttgart 1916  
 WEISSKOPF V Wege psycho physischer F Heidelberg 1934 — Studien zur  
 Pathogenese Leipzig 1935 Med Klin 1937 41 e Krankentstehung zus mit  
 SIEBECK SCHULTZ HENKE Leipzig Thieme  
 ZUTT J Arch f Psychiatr u Z Neur 180

## Die endokrine

- |                      |     |           |       |
|----------------------|-----|-----------|-------|
| BERBLINGER W         |     | Kabitzsch | d and |
| Vitamin u Hormons 1  | Dr  |           |       |
| diseases 3 ed Phil   | er  |           |       |
| QUESCHMANN H N       | 6)  |           |       |
| FOSTER L G and I     | 1   |           |       |
| GRAUBNER W I         | 1   |           |       |
| HODLINGER u STRIN    | atf |           |       |
| KESTNER O zit        |     |           |       |
| Shopsen Jena Fischer |     | 9         |       |
| 1290 u 1328 1933     | 1   |           |       |
| LEWIS Z exper 3      |     |           |       |
| MARBURG J            |     |           |       |
| QUESCHMANN           |     |           |       |
| SATO F Arch exp      |     |           |       |
| 1931 106 — SCHMITZ   |     |           |       |

Wachr 1913 17 1914 180 — Dtsch med Wachr 1911 3. 1916 190 — Virchows Arch 21, 276 (1914) — Endokrinologie 9 117 (1910)

TRUDELENCOURT P Die Hormone Bd 1 98 Berlin Springer 1919

WEDLER H W Stammbaum und innere Erkrankungen Monographie aus dem Gebiete der Neurologie und Psychiatrie 76 Berlin Göttingen Heidelberg, Springer 1953 — WITTENBERG A W Disorders of the Thyroid Gland in Diseases of metabolism ed by G G DUNCAN 2 ed 9 896 Philadelphia and London Saunders 1947

#### *Cerebrale und neurale Mageracht*

BAUR u WASSERMANN Verh dtsch Ges inn Med 407 (1939) — BOECHTEL G u KAUFMANN Fortschr Neur 10 51 (1939)

CHUSCHMANN H 9 Verh Ges Verdaukrkh 105 (1909)

DODDS Lancet 1911 3, 113, 1197

FEUCHTBOER O Dtsch Arch klin Med 189 377 (1914)

GAGEL O Handb d Neurol, 504 (1936) — KRIEGLER L u E GRÖNYHAL klin Wachr 1919 1013 — CRONTHAL E MULHOLLAND u F STRIPPER Arch exper Path u Pharmakol 145 30 (1919)

HAUBERGER F A klin Wachr 1913 77 — Arch exper Path u Pharmakol 18 610 (1937) — Virchows Arch 30 610 (1919) — HESS W P Hypothalamus und die Centren des autonomen Nervensystems Arch f Psychiatr 101 518 (1936)

MÜLLER L P Lebensnerven und Lebensstreb 3 Aufl Berlin Springer 1931

NOVINSKY W u O FEUCHTBOER Dtsch med Wachr 1914 1015

RANSON H R and H W MACCOW Erg Physiol 41 16 (1931) — REICHARDT M zit bei H W WEDLER, vgl vorheres Kapitel

SAUER Med. klin 1934 1160

#### *Constitutionelle Mageracht unfärrer Genese*

FERSTEN F u F GRAFE Z physiol Chem 10 73 (1910)

HELMREICH F Der Kraftwechsel des Kindes Wien Springer 1917

LACER Y Dtsch Arch klin Med 100 315 (1916)

PLAUT R Dtsch Arch klin Med 179 23 (1919)

WANG Ch 9 STROUSS and A W SANDERS Arch Int Med 31 3 (1914)

#### *Formen c reumachtpler Mageracht*

ABERNT zit bei H STEINER

BIESCHOWSKY M Dtsch Arch klin Med 166 96 (1930)

CHRISTIAN 24 Revue neur 747 (1919)

DUNCAN G O in Diseases of metabolism 2 ed 88 Philadelphia and London Saunders 1947

HOFF K Dtsch med Wachr 1911 87 u 96 — Medizinische Zeitschrift ein Fortbildungs kurs für Ärzte Stuttgart Thieme 1943 — HORTON J W and FURBER Med Clin N Am r 10 10 (1931)

JONES P A Handb d Neur 1, 493 (1913)

LAWRENCE F D Lancet 1916 1 u 773 — LECHER F Erkrankung des vegetativen Nervensystem in Max Hirsch Handb d inn Sekretion 3 Bd (1918)

MAYER O B Dtsch Z Nervenhell 1 204 (1919)

OTTO H Nervenarzt 2 68 (1911)

LECHER G et P LECORLAY in Nouvelle Critique d'endocrinologie tome 11 238 Paris Masson 1936

LAURENCE A T Norsk Mag Lægevidensk 91 197 (1939) — ROGER, ALLIER et LAURENCE Rev franç Endocrin 13 443 (1937)

SCHULAU H klin Wachr 1919 1031 — SIMONS A Z Neur 109 (1911) — Berl Klin Wachr 1911 1414 — STEINER K in Handb L Hirt u Geschlechtskrankheit in herausgeg von J JADISSON 1 T 78 H klin Springer 193 — STROUSS Inaug. Diss Leipzig 1933

WELTER R M Z Neur 116 (1919)

ZALLA u J MARSH zit nach F A JONES

#### *Di Prognose*

DUBLIN L u H H MARKS Human Pol 19 (1933)

JOSLIN F F u MARSH Treatment of Diabetes mell 9 ed Philadelphia 1937

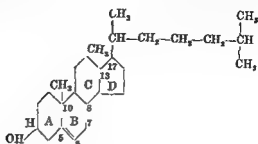
#### *D Therapie*

BERGMANN G von Dtsch med Wachr 1931 173 u 179 — klin Wachr 1930 1706 — Verh dtsch Ges inn Med 9 161 (1939)

REICHARDT u KAVITTEL Z klin Med 10 16 (1931)

REICHARDT H Dtsch med Wachr 1919 181 — REICHARDT Endokrinologie 23 (1951)

Im *Cholesterin* ist am  $C_3$  Atom ein H Atom durch OH ersetzt am  $C_{10}$  und  $C_{13}$  durch eine Methylgruppe und bei  $C_{17}$  durch eine Kohlenwasserstoffkette mit 8 Gliedern, von denen 3 Methylgruppen sind. Ferner kommt es durch Dehydrierung zu einer doppelten Bindung zwischen  $C_5$  und  $C_6$ .



Formel des Cholesterins nach WINDAUS

Auf diese Weise erhält man obiges Formelbild für das tierische Cholesterin. Die verschiedenen Cholesterine sind im wesentlichen durch die Art der Seitenkette an  $C_{17}$  unterschieden.

Das Ergosterin hat noch eine Doppelbindung am B Ring zwischen  $C_7$  und  $C_8$ .

Bei THANNLAUSER (Z) findet sich eine gute Darstellung auf welchen komplizierten genialen Wegen WINDAUS zur Strukturklärung des Cholesterins gekommen ist.

Während die Chemie der wichtigsten Körperlipide weitgehend aufgeklärt ist, sind die Stoffwechselorgane noch weitgehend ungeklärt (Naheres darüber bei G. SCHETTLEP). An Hypothesen fehlt es nicht, wohl aber an gesicherten Tatsachen. Gesichert ist einiges hinsichtlich der Synthese im Organismus [Neueste Zusammenstellung vor allem bei K. LANG (1952)].

Sicher steht weiter fest, daß der Organismus diese wichtigen Fettsubstanzen selbst herstellen kann. Das gilt auch für das Cholin, was bis vor einigen Jahren noch strittig war, so daß es zum Teil zu den Vitaminen gerechnet wurde (Lit. bei STEFF u. SCHRODER, KÖHNIG u. BICKNELL u. PRESCOTT). Wie DU VIO NEAUD u. Mitarb. zeigten, wird zum Aufbau des Cholins die Methylgruppe des Methionins benutzt, denn bei der Fütterung dieser Aminosäure, deren Methylgruppe durch Deuterium markiert war, fand sich diese in erheblichen Mengen im Cholin des Blutes, wieder daneben auch im Harnkreatin (Transmethylierung).

Zur Synthese der Phosphatide stehen dem Körper außerdem noch Fettsäuren und Phosphate in genügender Menge zur Verfügung. Auch körperfremde Fettsäuren wie Elaidinsäure können eingebaut werden (SINCLAIR und SMITH). Merkwürdigerweise fanden sich mit Deuterium markierte Nahrungsfette nur in kleinen Mengen in den Gehirnlipiden, wieder so, daß hier eine Auslese vorzuliegen scheint (SHERRY u. Mitarb.).

Die meisten Untersuchungen über den Auf- und Abbau der Phosphatide wurden mit dem radioaktiven  $P^{32}$  angestellt (Zusammenfassendes darüber bei G. v. HEVESY sowie J. L. CHAIKOW und D. B. ZILVERSMITH). Die Phosphatide befinden sich in einem dynamischen Gleichgewicht mit dem Stoffwechsel-Pool ihrer Vorstufen [K. LANG (Z)]. Anorganisches  $P^{32}$ -Phosphat wird mit verschiedener Geschwindigkeit in die Phosphatide der verschiedenen Organe (in Leber, Darmschleimhaut und Niere rasch, in den anderen langsamer) eingebaut.

Bei den Säugetieren entstehen im Gegensatz zu den Vögeln die Plasmaphosphatide die Haupttransportform der Fette im wesentlichen in der Leber, wo sie auch wieder abgebaut werden. Da aber wie schon erwähnt Phosphatide auch in

anderen Organen gebildet werden sind sie anscheinend nicht generell die Transportform der Fettsäuren

Eine Phosphatidsynthese gelang TANROG CHAIKOFF PERLMAN auch *in vitro* mit überlebenden Organschnitten die in  $\text{I}^3$  Phosphat eingebettet waren wenn es auch nicht möglich war die Synthese in den einzelnen Stadien zu verfolgen

Lecithin läßt sich an 4 Stellen durch besondere Fermente (Lecithin A und B Glykerophosphatase und Cholinphosphatase) aufspalten und es ist möglich daß auch der Organismus beim Abbau so verfährt

Während lebensfrische Organe kaum freie Fettsäuren enthalten findet man sie schon nach wenigen Minuten in steigenden Mengen die mit dem Auftreten von freiem Cholin und Phosphat parallel gehen

Hinsichtlich der Bildung von Cerebrosiden und Sphingomyelinen nimmt KLEYER (Z) an daß sie durch Zusammenlagerung von 3—4 Hexosemolekülen entstehen da in diesen Lipiden fast ausschließlich  $\text{C}_{18}$  und  $\text{C}_{24}$  Fettsäuren vorhanden sind also Multipla von 6

Cholesterin wird im Körper dauernd gebildet und zerstört SCHÖNHEIMER u BREUSCH fanden bei Mäusen die mit Brot oder Brot und Fett ausreichend ernährt wurden daß im Laufe eines Monats so viel Cholesterin gebildet wurde als der Körper zu Anfang der Versuche enthielt Junge wachsende Hunde bilden 40mal mehr Cholesterin als ihnen in der Nahrung zugeführt wird Letztere enthalten auch nur wenige resorbierbare Sterine Die pflanzlichen Sterine sind unresorbierbar

Nach IJTEVBERG u SCHÖNHEIMER die nach Anreicherung des Körperwassers mit  $\text{D}_2\text{O}$  bei Mäusen das Cholesterin deuteriumhaltig fanden und sekundäre Biosynthese sicher bewiesen geht die Synthese hier 3mal so langsam vor sich wie bei den Fettsäuren Ihre Versuche mit schwerem Wasser zeigten daß jedes 2 H Atom im neu gebildeten Cholesterin sowohl im Ringsystem wie in den Seitenketten mit schwerem Wasser markiert war Daraus muß man schließen daß ähnlich wie bei den Fettsäuren der Aufbau aus sehr kleinen Molekülen wahrscheinlich C-C Gruppen erfolgt

Versuche von SONDERHOFF u THOMAS bei Hefe und von SCHÖNHEIMER u Mitarbeiter bei Mäusen mit Fütterung von Deuteriumacetessigsäure ergaben daß ein großer Teil des Deuteriums im Cholesterin wieder erscheint

Das spricht gleichfalls für eine Bildung aus Essigsäure während die analogen Versuche mit Propionsäure Buttersäure Myristinsäure Valeriansäure Crotonsäure und Brenztraubensäure negativ ausfielen Muttersubstanzen sind anscheinend alle Körper die *in vivo* leicht Acetat liefern (h. Bloch)

Weitere Versuche von BLOCH u IJTEVBERG erbrachten den Nachweis daß bei Fütterung von C markierten Acetaten das entstehende Cholesterin zur Hälfte isotopen Kohlenstoff enthält Da Acetessigsäure aus Äthylalkohol Buttersäure Valeriansäure Alanin Leucin usw entstehen kann so stehen dem Organismus viele Wege zur Bildung seiner Cholesterine offen Vielleicht gehören dazu auch Triolein wie BUTENANDT aus der Tatsache der Vorherrschaft von 21 24 und 27 C-Atomen bei den animalischen Cholesterinen gefolgert hat Die Synthese findet in allen Organen mit Ausnahme des Gehirns statt Es kommt in ihnen sowohl frei wie vor allem verestert vor bis zu 4% in den Nebennieren davon 90% verestert

Während somit für die Bildungswege des Cholesterins bereits sehr wertvolle Hinweise vorliegen ist der Abbau noch weitgehend unbekannt Daß er erfolgt ist selbstverständlich und auch durch DAM u a experimentell bewiesen Sicher wird wohl nach Untersuchungen von CHAIKOFF u a zuerst die Seitenkette abgetrennt und in der Leber und anderen Organen zu  $\text{CO}_2$  oxydiert Wie die Ringaufspaltungen vor sich gehen ist noch ungeklärt

PAGE u MENSCHICK zeigten daß bei Kaninchen die mit großen Cholesterinmengen gefüttert wurden mindestens 1 g in der Woche zerstört wird



SCHONHEIMER u. BREUSCH fanden in ihren Fütterungsversuchen bei Mäusen mit wechselnden Cholesterinmengen, daß diese Tiere bei minimaler Zufuhr in einem Monat ihr gesamtes Cholesterin aufbauen, bei reichlicher Fütterung aber das 5fache dieser Menge wieder abbauen können.

Sie ziehen aus ihren Versuchen den auch heute noch gültigen Schluß, „Das Gewebscholesterin wird dauernd gebildet und zerstört. Ob dabei eine positive oder negative Bilanz gefunden wird, hängt von den experimentellen Bedingungen ab, d. h. die Synthese erfolgt im Ausmaße der Zerstörung und umgekehrt.“

Ein Teil des gebildeten Cholesterins wird, wie BEUMER u. HEFNER zuerst zeigten, durch das Colon ausgeschieden; in dessen getrocknetem Inhalt die Konzentration etwa 5mal größer ist als im Ileum. SCHONHEIMER u. VON BERGING sowie SPERRY u. Mitarb. konnten das bestätigen. Es handelt sich um Dihydrocholesterin, ein Reduktionsprodukt des Cholesterins. Daneben findet sich ein weiteres Derivat, das Koprosterin, das unter Fortfall der doppelten Bindung ein H-Atom mehr enthält als das gewöhnliche Cholesterin. Es entsteht wahrscheinlich durch Bakterientätigkeit.

Umwandlungsprodukte des Cholesterins sind, wie BLOCH u. RITTENBERG nachwiesen, auch Cholsäure und Pregnan-20-ol, das Ausscheidungsprodukt des Progesterons.

Cholsäure ist Trioxycholansäure mit dem gleichen methylierten Ringsystem wie Cholesterin, aber mit 3-OH-Gruppen und kürzerer Seitenkette, die statt der Methylgruppen COOH enthält.

Das Pregnan-20-ol, das bei der Darstellung des Corpus luteum-Hormons gewonnen wird, ist vom Cholesterin dadurch unterschieden, daß an C<sub>17</sub> statt der langen C-Ketten die kurze Gruppe



angeschlossen ist.

BLOCH konnte mit der Isotopentechnik zeigen, daß bei der schwangeren Frau im 8. Monat die Hälfte des ausgeschiedenen Pregnan-20-ols aus umgewandeltem Cholesterin stammt.

Die allgemeine physiologische Bedeutung der Cholesterine ist noch weitgehend unbekannt. Man weiß vorläufig nur, daß sie die Muttersubstanzen von Gallensäuren und Steroidhormonen sind. Letztere können allerdings auch in den Inkretdrüsen direkt biosynthetisiert werden.

Dieser kurze Überblick über den gegenwärtigen Stand unserer Kenntnis zeigt, daß unser Wissen um den Stoffwechsel der Lipide, insbesondere der Sterine, vorläufig in vieler Beziehung noch unbefriedigendes Stückwerk ist und daß erst die Zukunft die Lösung noch mancher der Hauptprobleme bringen muß. Es ist zu hoffen, daß die Isotopenmethode, die uns schon so viele wertvolle Einblicke in den intermediären Stoffwechsel gebracht hat, auch bei den Lipiden noch weiterführt.

Was bisher in dieser Richtung schon bekannt und erhofft wird, findet sich in der vor kurzem erschienenen umfassenden Monographie über „Künstliche radioaktive Isotopen in Physiologie, Diagnostik und Therapie“ red. von H. SCHWIEGK (1953) verzeichnet. Soweit bisher bekannt, treten auch bei Krankheiten, insbesondere den Lipoidosen, keine anderen Lipide auf als die normalen, bisher besprochenen.

Einen gewissen Einblick in den Lipidhaushalt gibt der Gehalt des Blutes an den einzelnen Fettsubstanzen.

In der folgenden Tabelle 75 finden sich die von THANNHAUSER (Z) (1950) mit den neuesten und zuverlässigsten Methoden bestimmten Normalwerte sowie die wenigen bisher vorliegenden Analysen von BURGER (Z), LEFFNER (Z) und

Tabelle 2 Lipoidgehalt des Blutes zu 10 in der Norm bei der NIRMANN-PICKSchen Krankheit  
den M. CAUCHER und der HAND-SCHÜLLER-CHRISTIAN'schen Krankheit in mg

	Normalwert	NIRMANN PICKSche Krankheit	M. CAUCHER	HAND- SCHÜLLER- CHRISTIAN'sche Krankheit	Normale Werte
	mg	mg	mg	mg	
Totalfett	400—700	634—890 (614)	533—1113 (—)	559—818 (110)	
Neutralfett	0—200	—	—	—	(510)
Gesamte Fettsäuren	00—500	—	—	—	(171)
Gesamt Cholesterin	100—300	83—109 (106)	80—187 (100—137)	127—171 (19—34)	
Freies Cholesterin	30—50	44—104 (40.7)	18—45 (6.7—50.0)	63—112 (8.0—6.1)	
Cholesterinester	100—190	40—160 (15)	61—139 (73.3—61.5)	60—93 (1.4—1.4)	
Freies Cholesterin Ester	117	0.6—1.0	—	1.07—1.7	
Gesamtphospholipide	100—200	143—186 (2.8)	105—119.3 (2.8)	180—460 (2.8)	
Verseifbare Phospholipide (Lecithin u. Cephalin)	110—230	—	—	—	
Sphingomyelin	10—30	(1)	(16.0)	—	
Cephalin	0—10	(8)	—	—	
Cerebroside	Spuren	—	—	—	
Lecithin	100—300	(146)	—	—	

THANNHAUSER u. Mitarb. (in Klammern eingefügt) von den 3 wichtigsten Lipid-  
erkrankungen

Die Tabelle hinsichtlich der Lipidosen ist mangels des in der Literatur bisher  
vorliegenden Analysematerials vorläufig noch sehr lückenhaft. Die Normalwerte  
schwanken so stark, daß nur grobe Abweichungen nach oben und unten als  
sicher pathologisch angesehen werden können.

Es ist bemerkenswert, daß sicher pathologische Werte nur hinsichtlich der  
Gesamtphospholipide bei der NIRMANN-PICKSchen Krankheit im Sinne der Er-  
höhung in einigen Fällen vorliegen.

Auch der Lipidstoffwechsel wird zentralnervös reguliert. Allerdings liegen bisher  
nur die summarischen Versuche von SCHRADE mit der Methode der Luftfüllung  
der Hirnventrikel vor. Die HOFF für diese Zwecke empfahl. Die Ergebnisse nach  
Luftentwirkung bei Hunden brachten zum Teil erhebliche Senkungen des Gesamt-  
fettes und eine mäßige Erniedrigung von Phosphatiden und Cholesterinen im  
Blutserum. Nach 24 Std. spätestens waren die Normalwerte wieder erreicht oder  
es war vorübergehend zu Hyperlipämien bzw. Hyperlipoidämien gekommen.

Durch diese Versuche ist bewiesen, daß sich vom Gehirn aus der Fett- und  
Lipidgehalt des Blutes vorübergehend beeinflussen läßt. Von welcher Stelle aus  
das erfolgt, vermag diese das ganze Gehirn unter pathologische Verhältnisse  
setzende Methode natürlich nicht anzugeben. Nach dem, was wir sonst über die  
zentrale Regulation des Fettstoffwechsels wissen, dürfte es aber wohl wahrschein-  
lich sein, daß das Zwischenhirn das Regulationszentrum enthält. Durch Setzung  
ganz umschriebener Diversionen in diesem Gehirnteil analog der Versuche  
von GRAVE u. Mitarb. läßt sich diese Frage wahrscheinlich definitiv entscheiden.  
Vorläufig fehlt es aber meines Wissens noch an solchen Untersuchungen.

Erwähnt sei schließlich, daß sämtliche Lipide in Blut und Organen nicht frei,  
sondern an Eiweiß gebunden vorkommen. VERNER vermutete das schon vor  
50 Jahren. MACHEBOEUR, übertrug 1923 solche Fett-eiweißverbindungen im Serum  
NORMFRET THOMAS u. a. bestätigten das. COHN konnte zu  $\alpha$  bzw.  $\beta$  Globulinen  
2 verschiedene Lipoproteine  $\alpha$  und  $\beta$  trennen.

## b) Einteilung der Lipoidosen

Da wir über die tieferen Ursachen der pathologischen Lipoidspeicherung noch nichts wissen kommt für die Lipoidosen die am meisten befriedigende ätiologische Einteilung vorläufig nicht in Betracht

Sie wird daher am zweckmäßigsten orientiert an der chemischen Natur des Einschlußmaterials sofern man sich nicht mit einer einfachen Aufzählung der in Betracht kommenden Krankheiten begnügen will was sehr unbefriedigend ist Bei der unterschiedlichen und chemisch geklärten Art der Einschlüsse ergibt sich für M GAUCHER und NIEMANN PICKsche bzw TAY SACHSSche Erkrankung die Einteilung von selbst Schwieriger ist sie bei den häufigeren und vielgestaltigeren Cholesterinosen oder Xanthosen BÜRGER (Z) unterscheidet diese nach dem vorwiegenden Sitz (osuar cutan visceral) wobei er die Psoriasis und Gefäßxanthomatose mit einbezieht THANNHAUSER (Z) legt neuerdings auf Grund eines außerordentlich großen Materials aus ganz Amerika seiner Einteilung die chemischen Blutbefunde zugrunde und unterscheidet hypercholesterämische hyperlipämische und normocholesterämische Xanthomatosen die er im einzelnen zum Teil sehr weitgehend unterteilt

Am einfachsten ist die folgende vor allem pathologisch anatomisch orientierte Systematik von LETTERER (Z) (Tab 76)

Tabelle 76 Systematik der Lipoidosen nach Art des eingelagerten Lipoids (nach LETTERER)

Chol at rin (f e s Cl l sterin) Chol Fett ureester	Phosphatid (Sphingomyelin)	Cer b o id (h. eramin)
Chol Granulo- matose  (HANDsche Krankheit)	Cholesterinosen  1 Haut (Xanthelasmae) 2 Innere Organe  a) Herz u Gefäße b) Stoffwechsel c) Nervensystem	NIEMANN PICKsche Krankheit  Phosphatid Hepatosple- nomegalie  Familiäre amaurotische Idiotie  GAUCHER Krankheit  Cerebrosid Hepato- splenomegalie

Da von allen Autoren heute die Einteilung nach chemischen Gesichtspunkten durchgeführt wird so scheint es mir konsequent diese auch bei der Gliederung der Cholesterinosen (Xanthosen) beizubehalten Ich halte daher in Anlehnung vor allem an THANNHAUSER (Z) folgende auch von PEINWEIN (Z) in ähnlicher Weise vorgenommene Einteilung nach dem gegenwärtigen Stande unserer Erkenntnis für am zweckmäßigsten wobei in der Gruppe der normocholesterämischen 2 neue Unterformen von mir aufgenommen wurden

## I Die Cholesterinosen (Xanthomatosen)

## 1 Hypercholesterämische Xanthomatosen

α) Essentielle familiäre Formen

β) Sekundäre Formen bei Lebererkrankungen

γ) Sekundäre Formen bei Myxodem

## 2 Normocholesterämische Xanthomatosen

α) Primäre HAND SCHÜLLER CHRISTIANsche Krankheit

Anhang Eosinophiles Knochenadenom (LICHTENSTEIN JAFFÉ u ABT LETTERER SIEWESche Krankheit)

β) Die cerebrale Form generalisierter Xanthomatose von BOGAERT SCHERER ERFSTEIN

γ) Sekundäre Xanthomatosen im entzündlichen Gewebe und in Tumoren

δ) Die Lipocalcinogranulomatose von TEUTSCHLANDER ANDREAS

## II Phosphatid Lipoidosen

a) NIEMANN PICKsche Krankheit

b) Familiäre amaurotische Idiotie (TAY SACHS)

c) PFAUNDLER HURLERSche Krankheit (Dysostosis multiplex Gargoylismus)

## III Cerebrosidlipoidose (M GAUCHER)

A L FROELICH (Antwerpen) dem wir eine sehr eingehende neue Monographie (1951) über die Xanthomatosen verdanken benutzt im Gegensatz zu THANNHAUSER nicht die Cholesterinämie sondern die Lipämie als Einteilungsprinzip und unterscheidet Xanthomatosen mit und ohne Hyperlipämie

THANNHAUSER [2 Auflage ■ 314ff (1950)] hat merkwürdigerweise unter den Cholesterinosen auch die von GIEPCKESche Glykogenose eine typische Erkrankung des Kohlenstoffwechsels mitbehandelt da sie meist wenn auch nicht immer mit Lipoidämie einhergeht

Die wichtigen Fragen ob die Lipoidosen eine humorale oder cellularautochthone Entstehung haben und welche Rolle das manchmal noch vorhandene Granulationsgewebe dabei spielt müssen bei jeder einzelnen Form getrennt besprochen werden

## c) Klinische Symptomatologie und Verlaufsarten

## α) Die Cholesterinosen (Xanthomatosen)

Diese Gruppe von Lipoidosen ist die größte und gestaltenreichste. Sie umfaßt eine große Anzahl von Krankheiten und Anomalien sehr verschiedener Dignität. Sie gehen von harmlosen lokalen Speicherungen bis zur schweren meist tödlichen Allgemeinerkrankung. Gemeinsam ist allen eine pathologische Speicherung von Cholesterin oder meist Cholesterinestern. Vor allem THANNHAUSER (Z) hat sich in den letzten Jahren bemüht diese zahlreichen Krankheitsbilder nach chemischen und zum Teil histologischen Gesichtspunkten in ein System zu bringen das sehr weitgehend spezialisiert ist. Nur die wichtigsten Formen können hier aufgeführt werden.

## aa) Normocholesterämische Xanthomatosen

Die HAND SCHÜLLER CHRISTIANsche Erkrankung (Eosinophile xantomatöse Granulome nach THANNHAUSER). Diese seltene Erkrankung von den Pathologen auch als Lipoidgranulomatose bezeichnet wurde 1893 zuerst von HAND auf Grund des Sektionsbefundes einer eigenartigen Granulomatose beschrieben ohne daß es ihm zum Bewußtsein kam daß er eine neue Krankheit entdeckt hatte. Das geschah erst 1921 an der Hand einer neuen Sektion und auf Grund inzwischen erfolgter klinischer Beobachtungen. Die ersten klinischen Beschreibungen erfolgten durch SCHÜLLER (1915) und CHRISTIAN (1919).

Die Krankheit ist sehr selten. ATKINSON konnte bis 1937 103 Fälle mit 23 Sektionen aus der Weltliteratur zusammenstellen. FROELICH zählte 1951 300 Fälle und heute dürften es über 350 sein. Ich selbst habe 3 gesehen. Meist werden Kinder im jugendlichen Alter (3—5 Lebensjahr) Knaben etwa 3mal so häufig als Mädchen betroffen. Nur selten setzt die Krankheit nach dem 20. Lebensjahr ein und verläuft dann meist sehr chronisch.

Das HAND SCHÜLLER CHRISTIANsche Leiden ist eine Lipoidgranulomatose d. h. die Speicherung erfolgt in einem besonderen Granulationsgewebe das an Lymphogranulomatose erinnert und dessen Sitz und Ausdehnung für die klinischen Erscheinungen maßgebend ist.

Milz und Lebertumoren werden in etwa  $\frac{1}{2}$  der Fälle gefunden. Sie erreichen nie erhebliche Grade. Auch hier spielen Lipoidanhäufungen eine Rolle, aber auch Stauungen kommen in Betracht.

Der *cytologische Blutbefund* ist im Anfang normal, erst wenn das Knochenmark stärker mit Lipoidenlagerungen beteiligt ist, entwickelt sich manchmal eine beträchtliche sekundäre Anämie mit normalem Farbeindex. Die Leukocyten sind meist vermehrt ohne ausgesprochene Eosinophilie.

THANNHAUSER (Z) erwarbt die Möglichkeit, ob bei der generalisierten Form die akute Peticuloendotheliose des Kindesalters von LETTERER SIEWE das Frühstadium darstellt, zumal histologisch Übergänge von dieser Erkrankung in das HAND-SCHULLER-CHRISTIANSche Leiden beschrieben wurden. LETTERER (Z) selbst ist nicht dieser Ansicht.

In der Entwicklung der eosinophilen xanthomatösen Granulomherde unterscheiden HOLM, TEILUM u. CHRISTENSEN 4 Stadien: eine hyperplastisch proliferative, eine granulomatöse, eine xanthomatöse und bei der Rückbildung eine fibrose Phase.

Der Verlauf der HAND-SCHULLER-CHRISTIANSchen Krankheit ist sehr wechselnd. Im allgemeinen läßt sich wie bei allen Lipoidosen sagen, daß sie je früher sie auftritt, desto schwerer verläuft. Je später sie sich entwickelt, um so chronischer wird das Leiden, so daß Lebensalter bis zu 69 Jahren erreicht wurden.

Ferner sind von maßgebender Bedeutung Sitz und Größe der Destruktionserscheinungen durch das Granulationsgewebe. Beschränkung auf Haut und Knochensystem sind am günstigsten (M. S. SOYMAN).

Am ungünstigsten ist die Beteiligung des Gehirns bzw. der Hypophyse und der Lungen wegen der Kreislaufschädigungen.

Während die Pathologen nach EFFINGER (Z) ursprünglich nur eine Beobachtungsdauer zwischen 4 Monaten und 4 Jahren angaben, wissen wir heute, daß das nur für die Frühfälle gilt, aber selbst bei einem 4jährigen Kinde, bei dem noch außer dem ein Diabetes insipidus vorlag, konnte TOSCANO eine weitgehende Aushelung nach 7jähriger Dauer beobachten. Es kommen nicht nur Remissionen vor, sondern sogar Heilungen oder an solche grenzende Besserungen. So weist EFFINGER (Z) darauf hin, daß der erste Kranke von SCHULLER 15 Jahre später noch einmal von MAPUM u. LYON nachuntersucht wurde mit dem Ergebnisse, daß die Schädelveränderungen fast ganz ausgeheilt waren.

Auch BEUMER hat einen Fall mitgeteilt, in dem alle Erscheinungen der Krankheit mit Ausnahme des Diabetes insipidus verschwunden waren. Das gleiche gilt für eine Patientin von WAGNER u. PARNAS, die EFFINGER (Z) nachkontrollierte. Hier war sogar eine völlige Restitutio ad integrum eingetreten, da ein Diabetes insipidus nie bestanden hatte.

Die Diagnose des voll entwickelten Krankheitsbildes macht für den, der dieses Leiden kennt und daran denkt, wohl nie Schwierigkeiten vor allem, wenn das Skelettsystem genau untersucht wird. Anfangsstadien, in denen Exophthalmus und Landkartenschädel fehlen, sind allerdings schwieriger zu erkennen. Wegweisend sind hier oft Stomatitis und anscheinend unmotivierter Zahnausfall sowie plötzlich auftretender Diabetes insipidus beim Kleinkinde.

THANNHAUSER [(Z) 2 Aufl. S. 414] weist auf 3 Fälle der Literatur hin, die differentialdiagnostisch überhaupt nicht sicher zu klären waren.

Leitender Gesichtspunkt für die Therapie ist das Bestreben, den Cholesterinstoffwechsel und die Lipoidablagerungen in den Geweben auf ein Mindestmaß zu beschränken. ROWLAND hat zuerst über Erfolge einer lipoidfreien Ernährung bei dieser Krankheit berichtet. Er vermochte damit in einem Falle das Blutcholesterin im Laufe eines Jahres von 317 auf 111 mg % herabzusetzen, die Knochen

Veränderungen erheblich zu bessern und die Polydipsie zu beseitigen. BÜROER (Z) EPPINGER (Z) THANNHAUSER (Z) u. a. empfehlen gleichfalls diese diätetische Behandlung, von der Erfolge im allgemeinen nur in den Anfangsstadien zu erwarten sind.

Die Kost für die THANNHAUSER (Z) genaue Diätzettel entworfen hat, darf I Fett in Mengen von etwa 100–150 g nur in Form von pflanzlicher Margarine und reinem Öl enthalten. Eier, Milch und Milchprodukte sowie Fleisch und Innereien sind streng zu vermeiden. Es handelt sich also im wesentlichen um eine streng vegetabile Kost mit rein pflanzlichem Fett. Auch die Margarine, die sehr verschiedene Zusammensetzungen haben kann, darf nur aus Pflanzenfetten bestehen. Erstens sind diese lipoidarm und zweitens werden die in ihnen enthaltenen Sterine vom tierischen Darm nicht resorbiert.

Empfohlen wird außerdem von SOSMAN u. a. Röntgentiefenbestrahlung der xanthomatösen Herde, deren Granulationsgewebe am Weiterwuchern gehindert oder sogar zur unbeweglichen Vernarbung gebracht werden kann (Zusammenfassendes bei FISCHENDORF).

Unsere Kenntnis von der chemischen Zusammensetzung des Blutes hinsichtlich ihres Fettgehaltes ist noch lückenhaft, da noch zu wenig Analysen vorliegen und diese ähnlich wie in der Norm sehr erheblich streuen.

Eine ausgesprochene Lipämie mit 1153 mg Gesamt Fett und 238 mg % Gesamtcholesterin wurden einmal von HOPFER gefunden. Die von EPPINGER (Z) zusammengestellten Zahlen von seinen Kranken und die von BÜROER (Z) schwanken für das Gesamtcholesterin in den normalen Grenzen von 127–171 mg %. BÜROER (Z) findet in 18 Analysen, die er aus der Literatur zusammenstellte, in der Hälfte der Fälle erhöhte Werte. Dabei gibt er allerdings als höchsten Normalwert 200 mg an, eine im Hinblick auf die neueren Analysen von SCHÖNHEIMER und SPERRY deren Normalwerte bis 260 mg % ansteigen, nicht pathologische Menge. Sicher erhöht ist wohl der schon genannte Wert von FOWLAND von 317 mg %. THANNHAUSERS (Z) Zahlen sind ganz vorwiegend normal. Man muß daher annehmen, daß zwar vereinzelt erhöhte Cholesterinwerte im Serum vorkommen können, daß sie aber nicht zum Wesen der Krankheit gehören. Wie vorsichtig man mit Schlußfolgerungen aus Blutanalysen allein sein muß, zeigt eine Beobachtung von BÜROER u. GÖTT mit einer Erhöhung der Blutphosphatide auf fast das Doppelte der Norm (406 mg % gegenüber Maximalwert von 250 mg %) schon beim Gesunden.

Bei Belastungen mit Cholesterin (, g in 100 cm<sup>3</sup> Olivenöl nach BÜROER) fanden SCHAAF sowie KANTOEFER u. FISCHER paradoxe Reaktionen, indem das Blutcholesterin nicht anstieg, sondern eher absank, was auf sofortige Abgabe an das Granulationsgewebe zurückgeführt wird.

Von größerer Bedeutung als die Blutbefunde sind Analysen des Granulationsgewebes. Leider sind diese nur sehr spärlich vorhanden. BÜRGER und KIRSCHNER (Lit. bei BÜROER (Z)) fanden für Herkunft aus Humerus bzw. Pippe ein Gesamtcholesterin im Maße von 298–640% des Feuchtgewichts oder 542 (BÜRGER (Z)) des Trockengewichts, abnorm hohe Werte. Sehr viel höher und noch die Zahlen von ERSTEIN u. LORFZ sowie von THANNHAUSER (Z) für die Milz (347% Gesamt Fett 196% Gesamtcholesterin der Trockensubstanz). Nach ihren Analysen bestanden die getrockneten Granulomassen zu  $\frac{1}{2}$  aus atheromatösen Lipoiden, davon die Hälfte Cholesterinen. Der Gesamtcholesteringehalt des Gewebes ist 7–20mal größer als in den entsprechenden Gewebestücken normaler Menschen.

Für die Genese der HANSEN-SCHILLER-CHRISTIANSEN-Krankheit ist wichtig, daß nicht nur im Lipidstoffwechsel, sondern auch im Kohlenhydratstoffwechsel in einzelnen Fällen Anomalien gefunden wurden und zwar Hypoglykämien bis 40 mg % und wenn er BÜRGER (Z) denkt dabei an eine Kupplung dieser beiden Stoffwechsel

reihen in dem Sinne daß die Kohlenhydrate in abnorm starkem Maße zur Fettbildung herangezogen werden und daher der Blutzucker absinkt. Er sieht in der *Hypokrämie* eine Stütze seiner Ansicht daß es sich bei der HAND SCHÜLLER CHRISTIANSchen Krankheit um eine primäre Stoffwechselstörung handelt.

Auf die Pathogenese soll erst später im Zusammenhang mit den pathologisch-anatomischen Befunden eingegangen werden.

In das Gebiet der Cholesteringranulomatose gehören noch 2 neu entdeckte Krankheitsbilder: das eosinophile Knochengranulom von LICHTENSTEIN JAFFÉ (1940) und die ABT LETTERER SIEWESche Krankheit.

Im ersteren Falle finden sich osteolytische Knochenläsionen mit dem histologischen Bilde von Granulomen. Histocyten, Riesenzellen und reichlichen eosinophilen Granulocyten, besonders bei Kindern. Die betroffenen Bezirke sind angeschwollen. Von den Autoren wurde dieses Leiden zunächst als eine selbständige Krankheit aufgefaßt, dann aber kamen Kliniker und Pathologen [Lit. bei G. SCHETTLER (Z) S. 640] und schließlich auch JAFFÉ u. LICHTENSTEIN selbst zu der Überzeugung, daß es sich um eine Frühform der HAND SCHÜLLER CHRISTIANSchen Krankheit handelte.

Seit 1940 sind über 200 Fälle mitgeteilt. Der Verlauf ist fast immer gutartig. JAFFÉ u. LICHTENSTEIN u. a. vermuten eine infektiöse, evtl. virusbedingte Ätiologie. Die gleiche Annahme wird auch von einzelnen Autoren für die ABT LETTERER SIEWESche Krankheit geäußert.

Diese wurde zuerst 1924 von LETTERER beschrieben. Weitere Kasuistik sammelte (1933) SIEWE. ABT u. DEVENHOLZ gaben ihr dann 1936 den Namen LETTERER SIEWESche Erkrankung. Bis 1948 sind 24 Fälle beschrieben worden (Lit. bei SCHAFFER) dazu kommen (1954) 4 weitere von FRÜHLING u. Vitarb.

Die nur bei Kleinkindern vorkommende Krankheit geht mit Lymphknoten-, Milz- und Lebertumoren, Knochendestruktionen, sekundärer Anämie, hamorrhagischer Diathese und Dermatitis einher. Sie verläuft sturmisch und die Prognose ist immer infaust.

Während die ersteren Autoren dieses Leiden als eine selbständige Krankheit auffaßten, betrachten HAUSMAN u. WALTARD u. a. sie als einen septischen Verlaufsform der HAND SCHÜLLER CHRISTIANSchen Krankheit.

Die cerebrale Form generalisierter Xanthomatose. BOGAERT SCHERER u. ERSTEIN beschrieben 1937 an der Hand von 2 Fällen eine eigenartige familiäre Form der Xanthomatose bei der neben xanthomatösen Tumoren an den Beinen, Xanthelasmen der Augenlider, Katarakt und nervöse Störungen vorhanden waren. Der eine Kranke war imbecill, der andere litt an paranoiden Ideen. Daneben kam es aber zu ausgesprochen organisch-neurologischen Erscheinungen. Bei dem Manne bestanden Muskelatrophien und Pyramidenbahnzeichen sowie bulbäre Störungen mit myoklonischen Zuckungen des Gaumensegels und der Kiefermuskulatur, daneben merkwürdigerweise auch Sensibilitätsstörungen an den Beinen, so daß das Krankheitsbild an amyotrophische Lateralsklerose mit beginnender Bulbärparalyse erinnerte. Bei der Sektion ergaben sich Cholesterinherde sowohl im Gehirn wie im Rückenmark. Es ließen sich sogar im oberen Halsmark Cholesterinnadeln histologisch und polarimetrisch nachweisen.

Auch bei der Frau bestanden doppelseitige Pyramidenzeichen, aber keine Muskelatrophien. Eine multiple Sklerose konnte ausgeschlossen werden.

Die chemische Untersuchung eines großen xanthomatösen Tumors am Unterschenkel beim Manne, der auch deutliche röntgenologische Erscheinungen machte, ergab 16,2% Cholesterin pro 100 g Trockensubstanz. Die Cholesterinwerte im Blute waren nicht erhöht.

ERSTEIN hat 3 weitere Fälle der offenbar sehr seltenen Erkrankung mitgeteilt. BURGER (2) denkt an Übergänge zur NIEMANN-PICKschen Krankheit.

Xanthomatosen in entzündlichen Geweben und echten Tumoren Xanthomzellen finden sich manchmal als Begleiterscheinungen einer Entzündung besonders an der Brust. Auch bei der Ostitis fibrosa cystica mit ihrer fibrosen Dysplasie können sie vorkommen. WHURLE hat ferner eine intestinale Lipoiddystrophie mit xanthomatoser Umwandlung der Mesenteriums beschrieben.

Ferner kommen Xanthomzellen in einer Reihe von Mischtumoren wie Xantholipom, Xantholymphangom, xanthomatosen Piesenzellentumoren und Epitheliomen vor. In diese Gruppe gehören wahrscheinlich auch die relativ seltenen Fälle von echter Lymphogranulomatose, in denen das Granulationsgewebe an einzelnen Stellen Cholesterin in erheblichem Maße speichert. Ich habe 2 derartige Kranke, die LERTZIN dann seziierte, klinisch verfolgt. Es war wohl kein Zufall, daß sie kompliziert waren durch schwere Knochendestruktionen an Wirbelsäule und Becken und daß gerade hier wie bei der HAND-SCHÜLLER-CHRISTIANschen Krankheit das wuchernde Granulationsgewebe von Schaumzellen, die sich nicht sicher von denen bei der genannten Krankheit histologisch unterscheiden, durchsetzt war.

In allen diesen Fällen ist der Cholesteringehalt des Blutserums normal. Die Genese ist vorläufig unklar. THANNHAUSER (2) denkt an die Umwandlung jugendlicher polyvalenter Fetikulumzellen und Histiocyten in Schaumzellen unter Neubildung von Cholesterinen aus Fetten.

In diese Gruppe normocholesterinämischer Lipoidosen sind wahrscheinlich auch die eigenartigen Fälle von Fett- und Lipoidablagerungen in und jenseits der Darmwand einzureihen. Klinisch verlaufen sie z. T. unter dem Bild einer sprunghaftartigen Erkrankung. Autopsisch sind sie von FROBOEZE, KÖBERLE, KLOOS, POSSLE u. a. (Lit. bei LERTZIN (2)) näher untersucht. FROBOEZE beschrieb eine Xanthomatose der Dünndarmschleimhaut mit starker Einlagerung von Schaumzellen, die ein Cholesterin-Fettgemisch ohne P- und V-haltige Fette enthielten.

Ähnlich lagen die Dinge im Falle von KÖBERLE. Bei KLOOS betraf die Lipoid-einlagerung nicht nur die Submucosa der Darmwand, sondern auch das Bindegewebe des Mesenteriums und die Lymphknoten und es kam zur Entwicklung von Granulationsgewebe. KLOOS nimmt als Ursache primäre Resorptionsstörungen infolge Fehlleistungen des Darmepithels an.

Bei den Kranken von ROSALE und KORSCH (unter POSSLE) lag eine sklerosierende Xanthomatose der gesamten Mesenterialplatte vor, wobei die Lymphbahnen mit Schaumzellen gefüllt waren, während der Darm frei befunden wurde.

In keinem dieser Fälle waren sonst im Körper Xanthome zu finden, so daß es sich um eine in Darm und Mesenterium lokalisierte, nur anatomisch chemisch feststellbare Lipoidose gehandelt hat.

Über den Fett-Lipoidgehalt des Serums fehlen begreiflicherweise Angaben, doch ist es sehr unwahrscheinlich, daß Abweichungen von der Norm vorgelegen haben. Über einen Fall von hypercholesterinämischer Xanthomatose mit starker Beteiligung von Bindegewebe und Nervensystem (apoplektische Lues mit Ataxie) berichtete kürzlich LYONS (1934).

**Lipocalcinogranulomatose.** In die Gruppe der normocholesterinämischen Xanthomatoen gehört meines Erachtens als Sonderform auch die zuerst 1933 von TEUTSCHLANDER beschriebene und dann 1949 von E. ANDREAS weiterstudierte Lipocalcinomatose. TEUTSCHLANDER stellte sie zuerst pathologisch-anatomisch 1946 bei einer Zungengeschwulst fest und trennte sie von der Myositis ossificans progressiva ab. Bei einem 101-jährigen Bruder dieser Kranken stellte 1949 ANDREAS einen analogen Tumor am linken Ellbogen fest, der verkalkt war und bei der Operation an mehreren Stellen eine gelbe, rahmige eiterartige Flüssigkeit ent-



Die Erkrankungen des Fettstoffwechsels

hielt Das untersuchte Gewebe enthielt große Mengen von Gesamtlipoiden und Cholesterin Cholesterin und Kalkspiegel im Blute waren normal (dort auch weitere Beobachtungen und Sektionsbefunde) Die Krankheit ist harmlos Wahrscheinlich bestehen Kalkstoffwechselstörungen Beziehungen zu Epithelkörperchenstörungen sind noch umstritten (Lat bei ANDREAS)

ββ) Hyperlipämische Xanthomatosen

Sie sind durch ein milchig getrubtes manchmal sogar sahnartiges Serum gekennzeichnet Der Fettgehalt beträgt das 5—20fache der Norm auch die Lipide und zwar sowohl Cholesterine wie Phosphatide sind vermehrt aber nur um das 2—5fache der normalen Werte

Idiopathische familiäre Formen BÜRGER u GRÜTZ beschrieben 1932 als hepato-  
plenomegale Lipodose bei Kindern ein Krankheitsbild dessen wesentliche Merkmale Dauerhyperlipidämie Leber und Milzvergrößerung Heiserkeit und tumorartige Haut und Schleimhautveränderungen sind Zu Ikterus und Ascites kam es nie Subjektiv sind manchmal kolikartige Schmerzen vorhanden Die xanthomatösen Eruptionen die gewöhnlich von einem roten entzündlichen Hof umgeben sind können kommen und gehen und manchmal längere Zeit fehlen OPITZ FRANKLIN HOLT u a beschrieben ähnliche Fälle

Der Gehalt des Serums an Neutralfett und Fettsäuren ist nüchtern sehr erhöht derjenige an Cholesterinen und Phosphatiden weniger stark erhöht THANN HAUSER (Z) fand Werte bis 72 mg % für Fettsäuren 657 mg % für Neutralfett 09 mg % für Gesamtcholesterin 175 mg %

Als charakteristisch gibt BÜRGER (Z) die Reaktion auf Cholesterinbelastung (5 g in 100 g Olivenöl) an Während Gesamtfett und Gesamtcholesterin wesentlich abnehmen erfahren die Phosphatide eine erhebliche Zunahme

Es ist also die gleiche Reaktion wie sie SCHAAF sowie KARTAGENER u FISCHER auch bei der HAND SCHÜLLER CHRISTIANSEN Krankheit gefunden hatten Es ist anscheinend zu einer Entmischung der Serumlipide mit Ausfall und Speicherung gekommen Es handelt sich vermutlich um eine echte Retentionshyperlipämie Das geht vor allem daraus hervor daß eine therapeutisch durch eine fettfreie Kost sich sehr günstig beeinflussen lassen Nicht nur das Serum läßt sich wieder normalisieren sondern auch die Xanthome und sonstigen Krankheitserscheinungen auch Milz und Lebertumor gehen allmählich zurück An der Haut können noch Narben und Pigmentierungen an die ausgeheilte Krankheit erinnern Das ist im wesentlichen dadurch möglich daß die schwer abbaubaren Schaumzellen nur in geringer Menge vorhanden sind Die Ursache des Leidens ist völlig unbekannt

Die idiopathische Hyperlipämie bei Erwachsenen Es handelt sich im Prinzip um das gleiche Leiden wie bei Kindern Die Lokalisation der Xanthome betrifft aber vorwiegend die Haut Leber und Milzvergrößerung können vorhanden sein sind aber nicht obligatorisch und erreichen nie die hohen Grade wie bei Kindern

Das Zusammentreffen von Lipämie und häufiger eine Hyperglykämie diabetischer Xanthomatose führt Eine entsprechend ausgelegte diätetische und Insulinbehandlung vermag zwar den Kohlenhydratstoffwechsel zu normalisieren aber die Hyperlipämie bleibt bestehen Sie verschwindet erst bei fettfreier Kost die auch die Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels günstig beeinflusst

Auch hier erfolgt auf eine zweckmäßige Diät eine vollkommene Heilung Bisher starb nur ein Kranker infolge einer intercurrenten Krankheit

*Symptomatische sekundäre Formen* Auch der unbehandelte Diabetes kann mit Xanthomen einhergehen doch soll darauf erst später bei der Besprechung dieser Krankheit eingegangen werden

Auch sonstige Erkrankungen des Pankreas vor allem die akute *Pankreatitis* kann zu Steigerung des Blutfett und Lipoidgehaltes führen Bei der akuten Form kommt es gewöhnlich nicht zu einer Eruption von Xanthomen da sie entweder rasch abklingt oder zum Tode führt Anders bei der chronischen Form Hier kann eine an sich sehr seltene Hyperlipämie manchmal bestehen bleiben und falls sie hohe Grade erreicht zum Auftreten von Xanthomen vorwiegend in der Haut führen

Hyperlipämie findet sich häufiger auch bei der Glykogenspeicherkrankheit von F v GIERCKE (Zusammenfassendes bei SIEGMUND und BEUMER) aber Xanthome werden nur sehr selten (vgl BEUMER) gefunden THANNHAUSER (2) setzt die Hyperlipämie bei dieser Krankheit in Parallele zur Hyperlipämie bei schwerem unbehandeltem Diabetes und sieht das Verbindende in der Unmöglichkeit von genügendem Zuckerabbau allerdings verschiedener Genese Infolgedessen muß Depotfett mobilisiert werden so daß die Hyperlipämie als Transportform aufzufassen ist Bei der von GIERCKESchen Krankheit ist die Leber mit Neutralfett angefüllt im Gegensatz zu den genannten idiopathischen Formen

Schließlich kommt es auch bei chronischen Nierenleiden manchmal zu einer Hyperlipämie die neben dem Neutralfett auch in ähnlicher Stärke das Cholesterin umfaßt Es gilt dies nicht nur für die Lipoidnephrosen sondern auch für einzelne Fälle von chronischer Nephritis mit starkem nephrotischem Einschlage und von lipämischer Nephrose

Die Ursache ist unbekannt Ob Zusammenhänge mit der meist vorhandenen Hypoproteinämie vorliegen oder Fernwirkungen von den erkrankten Nieren ist noch unentschieden Höchstwahrscheinlich handelt es sich auch hier um eine Transporthyperlipämie Zur Xanthombildung scheint es nie zu kommen (Diskussionen bei 6 THANNHAUSER (2) 2 Aufl S 332)

DEBUSMANN u IZEBROCK vertreten allerdings den Standpunkt daß es sich bei der Lipoidnephrose um eine primäre Lipoid stoffwechselstörung handelt Genau chemische Analysen der Organe bei einem 14 jährigen Kinde das an typischer Nephrose erkrankte ergaben stark erhöhte Werte für die Fettextrakte aller Organe die sowohl das Neutralfett wie die Lipide betrafen Im Gehirn waren 121 mg % Cholesterinester vorhanden die sonst dort ganz fehlen In der Niere fand man eine trübe Schwellung DEBUSMANN folgert daraus daß die Lipide oder Organe der primäre Vorgang ist und daß erst sei und ist die Niere typisch erkrankt

LETTFAHR (7) meint wohl mit Recht daß die starke Hypoproteinämie die den Fetttransport erschwert die primäre Ursache der Organlipidose ist

### 77) Hypercholesterinämische Xanthomatosen

Diese Form der Cholesterinämie liegt dann vor wenn die Blutfetterhöhung sich fast ausschließlich auf das Cholesterin und seine Ester bezieht die bis zum 10fachen des Normalcharakters anheben können Die Mengen von Neutralfetten und Phosphatiden sind entweder ganz normal oder ganz geringgradig erhöht Dementsprechend ist das Serum klar und durchsichtig

*Familiäre familiäre Form* Die hier auftretenden Xanthome betreffen teils isoliert teils kombiniert Augen Sehnen Arterienmündungen und Endocard während alle anderen Organe freibleiben

Die Hautxanthome sind orangegeil und beständig Sie lassen sich ähnlich Lipomen auch diastetisch nicht beeinflussen Hautlokulation stellen sind Augenlider Hals Lumbosacrale Äußen und Enden der Ellenbogen und Kniegelenke seltener

sind Gesicht, Ohren, Finger und Gesäß betroffen. Die Knoten können manchmal zumal wenn die darüberliegende Epidermis nicht verfarbt ist wie echte Tophi aussehen so daß BÜRGER (/) von einer Ispordgicht gesprochen hat. Die Dermatologyen nennen es Xanthoma tuberosum.

Am häufigsten und sinnfälligsten sind wohl die gelben Xanthomknoten an den Augenlidern oder in ihrer Nachbarschaft. Ich kenne Familien in denen fast jedes Mitglied davon betroffen ist meist erst im Alter.

Die Sehnenxanthome sitzen an der Unterlage meist fest auf so daß sie manchmal für rheumatische Knoten gehalten werden zumal wenn ihre gelbe Farbe nicht durchschimmert.

Während die beschriebenen Xanthome harmloser Natur sind, selten Beschwerden machen und höchstens verunstalten, sind die Xanthome der großen Gefäße und des Endokards sehr gefährlich und haben schon oft zu plötzlichen Todesfällen geführt.

W. LEUBE (zit. nach LEHZEN u. KNAUSS) stellte 1887 zum ersten Male die Diagnose Xanthomaendokardie bei einem damals 9jährigen Mädchen mit allgemeiner Xanthomatose und Mitralsuffizienz, nachdem FAGGE (1873), FOX (1879) und POENSGEN (1887) schon ähnliche Fälle mitgeteilt hatten (Lit. und eigene Beobachtungen bei THANNHAUSER (Z) 2. Aufl. S. 131 ff.).

LEHZEN u. KNAUS haben die Kranken der LUBBSschen Beobachtung weiter verfolgt. Das Kind starb ohne Prodrome innerhalb von 24 Std. mit den Zeichen schwerster Atemnot und Lungenodem. Die Sektion ergab als Grund den Abriß xanthomatöser degenerierter Klappenregel. Über ähnliche Beobachtungen berichtete 1910 ARNOLD. Die Mutter und 5 von 9 Kindern litten an allgemeiner Xanthomatose, 3 davon starben plötzlich mit 16, 21 und 26 Jahren, 2 davon beim Tanzen. Die beiden übrigen litten an Herzfehlern und starben daran. Auch hier ergab die Obduktion schwerste Veränderungen an Coronargefäßen und Aorta. Ähnlich lagen die Dinge bei einer 19jährigen Abiturientin von HESS, die aus voller Gesundheit 2 Std. nach dem Abendessen an den Zeichen schwerster akuter Herzinsuffizienz erkrankte. Nach 26 Std. starb sie daran im Krankenhaus, wo eine hochgradige allgemeine Xanthomatose einschließlich der Aorta, die seit dem 7. Lebensjahre bestanden haben soll, festgestellt wurde.

THANNHAUSER (Z) erwähnt monosymptomatische Fälle, in denen nur die Kranzarterien betroffen waren. Die Kranken litten an anginösen Beschwerden und starben an akutem Coronarverschluß.

Die Xanthomzellnester sitzen gewöhnlich in oder unter der Intima der Arterien.

**Sekundäre Formen bei Leber, Pankreas und Schilddrüsenerkrankungen.** THANNHAUSER (Z) beschreibt in seiner letzten Darstellung eine biläre bzw. pericholangioitische Lebercirrhose, die durch chronischen, jahrelang dauernden Ikterus, Leber- und Milztumor sowie multiple Hautxanthome gekennzeichnet war. Die Krankheit, die nur Frauen betrifft, entwickelt sich langsam unter zunehmendem Oculusionsikterus. Bei der Sektion wurden teils xanthomatöse Veränderungen an den großen Gallenwegen, teils Pericholangioitiden mit Obliteration der feineren Gallencapillaren unter Freilassung der großen Gallengänge gefunden. Der Tod erfolgte gewöhnlich durch Verblutung aus geplatzten Ösophagusvarizen.

Im Serum ist der Gehalt an Cholesterin und Cholesterinestern sowie Phosphatiden bis zum 8fachen der Norm erhöht. Erst gegen Ende der Krankheit sinkt der Lipidspiegel etwas ab.

Auch primäre nicht cirrhotische Lebererkrankungen und Hamochromatosen können mit Hautxanthomen einhergehen. Das ist besonders dann der Fall, wenn das Pankreas mit erkrankt ist.

Auch bei *Myxodem* finden sich hin und wieder aus unbekannten Gründen Hypercholesterämien. Das spricht dafür, daß auch die Schilddrüse im Cholesterinhaushalt eine Rolle spielt. Nur selten kommt es bei Insuffizienz der Thyreoidea zu Hautxanthomen. Langere und starke Schilddrüsendarreichung pflegt sie zu beseitigen und den Lipidgehalt des Blutes wieder zu normalisieren.

### Anhang Die Stellung der Psoria 14

BÜRGER u. GRÜTZ rechnen auch die Psoriasis zu den Lipoidosen und zwar der cutanen Form der Cholesterinosen. Maßgebend dafür waren ihnen folgende Gründe:

Erstens sind die Schuppen der Psoriatiker reicher an Lipiden als die Schuppen normaler Haut oder anderer Hautleiden. Zweitens zeigt nüchtern das Serum dieser Kranken einen höheren Gehalt an Gesamtfett, Cholesterin und unverseifbaren Restsubstanzen als in der Norm. Drittens steigt bei Ölcholesterinbelastungen der Lipoidspiegel im Blutserum bei Psoriatikern geringer an als bei Gesunden. Viertens führt eine fettarme Kost in der Regel zu einer Besserung des Leidens. Die erstere Tatsache ist unbestreitbar und schon länger bekannt. GRÜTZ konnte in geeigneten Fällen das Einstromen der Lipide vom Capillarsystem der Cutis in die Epidermis direkt verfolgen. Zu denken gibt allerdings die von BLANKENBURG (unter BÜRGER) festgestellte Tatsache, daß die Schuppen von Scharlachkranken 21/2 mal mehr Cholesterin enthalten als die der Psoriatiker. Soll man hier auch eine Störung des Lipidstoffwechsels annehmen?

Das 2. Argument ist schon weniger zuverlässig. BÜRGER fand bei Psoriatikern in 40% der Fälle Cholesterinwerte über 0,2 mg % im Nüchternserum. Er betrachtete 0,2 mg % als den obersten Grenzwert der Norm. Dieser liegt aber nach den umfassenden und sehr exakten Analysen von SCHÖNHEIMER und SPERRY bei 0,26 mg %, so daß wirklich erhöhte Werte große Ausnahmen sind. Tatsächlich fand auch SCHAAF mit der nephelometrischen Methode keine Unterschiede. Richtig ist anscheinend, daß die unbekannte unverseifbare Restfraktion erheblich erhöht ist. Da eine befriedigende Aufspaltung bisher weder BÜRGER noch anderen Forschern im Wege gelungen ist, scheint es mir nicht richtig, diese Tatsache als Beweis für die Charakterisierung der Psoriasis als cutane Lipoidose ins Feld zu führen.

Was die Belastungsversuche betrifft, so liegen nach den mitgeteilten Versuchen die Steigerungen bei Gesunden deutlich höher als bei Psoriatikern, aber das Analysenmaterial ist sehr klein, es umfaßt nur 13 Gesunde und 10 Psoriatiker. Kann man daraus ohne weiteres eine Lipidstoffwechselstörung ableiten, selbst wenn sich die Ergebnisse an einer weit größeren Zahl der Kranken bestätigen sollten?

Mir scheint das sehr fraglich.

Das stärkste Argument für die BLANKENBURG-GRÜTZsche Auffassung scheinen mir die günstigen therapeutischen Ergebnisse mit einer fettarmen Diät von GRÜTZ zu sein. Bei 329 Kranken der Art wurde in 86% auf eine solche Diät eine Besserung festgestellt, während der Rest unbeeinflussbar blieb.

Genetisch beweisend ist eine solche *Deductio ex iuvantibus*, aber auch nicht, da radikale Änderung der Diät in ihren Auswirkungen oft außerordentlich komplizierte einseitige und tiefgreifende Wirkungen in der gesamten Stoffwechselsphäre mit sich bringen.

Der wohl heute allgemein anerkannte therapeutische Wert eines fettarmen Ernährungsregimes bei Psoriasis für die GRÜTZ 1938 sehr eindrucksvollen Beispiele brachte, bleibt natürlich von solchen Erwägungen unberührt.

Im ganzen betrachtet scheint mir aber die Frage, ob die Psoriasis unter die Lipoidosen zu rechnen ist, noch nicht entschieden. THANNHARTZEN (7) scheint nicht geneigt, sie dazuzurechnen.

sind Gesicht Ohren Finger und Gesäß betroffen Die Knoten können manchmal zumal wenn die darüberliegende Epidermis nicht verfarbt ist wie echte Tophi aussehen so daß BURGER (Z) von einer Lipoidgicht gesprochen hat Die Dermatologen nennen es Xanthoma tuberosum

Am häufigsten und sinnfälligsten sind wohl die gelben Xanthomknoten an den Augenlidern oder in ihrer Nachbarschaft Ich kenne Familien in denen fast jedes Mitglied davon betroffen ist meist erst im Alter

Die Sehnenxanthome sitzen an der Unterlage meist fest auf so daß sie manchmal für rheumatische Knoten gehalten werden zumal wenn ihre gelbe Farbe nicht durchschimmert

Während die beschriebenen Xanthome harmloser Natur sind selten Beschwerden machen und höchstens verunstalten sind die Xanthome der großen Gefäße und des Endokards sehr gefährlich und haben schon oft zu plötzlichen Todesfällen geführt

W LEUBE (zit nach LEHZEN u KNAUSS) stellte 1887 zum ersten Male die Diagnose Xanthomaendokardie bei einem damals 9-jährigen Mädchen mit allgemeiner Xanthomatose und Mitralinsuffizienz nachdem FAGGE (1873) Fox (1879) und POENSGEN (1887) schon ähnliche Fälle mitgeteilt hatten (Lit und eigene Beobachtungen bei THANNHAUSER (Z) 2 Aufl S 131ff)

LEHZEN u KNAUSS haben die Kranken der LEUBESchen Beobachtung weiter verfolgt Das Kind starb ohne Prodrome innerhalb von 24 Std mit den Zeichen schwerster Atemnot und Lungenodem Die Sektion ergab als Grund den Abriß xanthomatöser degenerierter Klappenregel Über ähnliche Beobachtungen berichtete 1910 ARNIG Die Mutter und 5 von 9 Kindern litten an allgemeiner Xanthomatose 3 davon starben plötzlich mit 16 21 und 26 Jahren, 2 davon beim Tanzen Die beiden übrigen litten an Herzfehlern und starben daran Auch hier ergab die Obduktion schwerste Veränderungen an Coronargefäßen und Aorta Ähnlich lagen die Dinge bei einer 19-jährigen Abiturientin von HESS die aus voller Gesundheit 2 Std nach dem Abendessen an den Zeichen schwerster akuter Herzinsuffizienz erkrankte Nach 26 Std starb sie daran im Krankenhaus wo eine hochgradige allgemeine Xanthomatose einschließlich der Aorta die seit dem 7 Lebensjahre bestanden haben soll festgestellt wurde

THANNHAUSER (Z) erwähnt monosymptomatische Fälle in denen nur die Kranzarterien betroffen waren Die Kranken litten an anginösen Beschwerden und starben an akutem Coronarverschluß

Die Xanthomzellnester sitzen gewöhnlich in oder unter der Intima der Arterien

*Sekundäre Formen bei Leber Pancreas und Schilddrüsenerkrankungen* THANNHAUSER (Z) beschreibt in seiner letzten Darstellung eine biliäre bzw pericholangiotische Lebercirrhose die durch chronischen jahrelang dauernden Ikterus Leber- und Milztumor sowie multiple Hautxanthome gekennzeichnet war Die Krankheit die nur Frauen betrifft entwickelt sich langsam unter zunehmendem Occlusionsikterus Bei der Sektion wurden teils xanthomatöse Veränderungen an den großen Gallenwegen teils Pericholangiotiden mit Obliteration der feineren Gallencapillaren unter Freilassung der großen Gallengänge gefunden Der Tod erfolgte gewöhnlich durch Verblutung aus geplatzten Oesophagusvaricen

Im Serum ist der Gehalt an Cholesterin und Cholesterinestern sowie Phosphatiden bis zum 8fachen der Norm erhöht Erst gegen Ende der Krankheit sinkt der Lipidspiegel etwas ab

Auch primäre nicht cirrhotische Lebererkrankungen und Hamochromatosen können mit Hautxanthomen einhergehen Das ist besonders dann der Fall wenn das Pankreas mit erkrankt ist

Auch bei *Myxodem* finden sich hin und wieder aus unbekannten Gründen Hypercholesterämien. Das spricht dafür, daß auch die Schilddrüse im Cholesterinhaushalt eine Rolle spielt. Nur selten kommt es bei Insuffizienz der Thyreoidea zu Hautxanthomen. Langere und starke Schilddrüsendarreichung pflegt sie zu beseitigen und den Lipidgehalt des Blutes wieder zu normalisieren.

### Anhang Die Stellung der Isoniasis

BÜRGER u. GRÜTZ rechnen auch die Psoriasis zu den Lipoidosen und zwar der cutanen Form der Cholesterinosen. Maßgebend dafür waren ihnen folgende Gründe:

Erstens sind die Schuppen der Psoriatiker reicher an Lipoiden als die Schuppen normaler Haut oder anderer Hautleiden. Zweitens zeigt nüchtern das Serum dieser Kranken einen höheren Gehalt an Gesamtfett, Cholesterinen und unverseifbaren Festsubstanzen als in der Norm. Drittens steigt bei Ölcholesterinbelastungen der Lipoidpiegel im Blutserum bei Psoriatikern geringer an als bei Gesunden. Viertens führt eine fettarme Kost in der Regel zu einer Besserung des Leidens. Die erstere Tatsache ist unbestreitbar und schon länger bekannt. GRÜTZ konnte in geeigneten Fällen das Einstromen der Lipide vom Capillarsystem der Cutis in die Epidermis direkt verfolgen. Zu denken gibt allerdings die von BLANKENBURG (unter BÜNGER) festgestellte Tatsache, daß die Schuppen von Scharlachkranken  $\frac{1}{2}$  mal mehr Cholesterin enthalten als die der Psoriatiker. Soll man hier auch eine Störung des Lipidstoffwechsels annehmen?

Das 2. Argument ist schon weniger zuverlässig. BÜNGER fand bei Psoriatikern in 40% der Fälle Cholesterinwerte über 0,2 mg % im Nuchternserum. Er betrachtete 0,2 mg % als den obersten Grenzwert der Norm. Dieser liegt aber nach den umfassenden und sehr exakten Analysen von SCHÖNHEIMER und SPERRY bei 0,11 mg %, so daß wirklich erhöhte Werte große Ausnahmen sind. Tatsächlich fand auch SCHAAF mit der nephelometrischen Methode keine Unterschiede. Wichtig ist anscheinend, daß die unbekannte unverseifbare Refraktion erheblich erhöht ist. Da eine befriedigende Aufspaltung bisher weder BÜNGER noch anderen Forschern in W. bisher gelungen ist, scheint es mir nicht richtig, diese Tatsache als Beweis für die Charakterisierung der Isoniasis als cutane Lipoidose ins Feld zu führen.

Was die Belastungsversuche betrifft, so liegen nach den mitgeteilten Versuchen die Steigerungen bei Gesunden deutlich höher als bei Isoniatikern, aber das Analysenmaterial ist sehr klein, es umfaßt nur 13 Gesunde und 10 Psoriatiker. Kann man daraus ohne weiteres eine Lipidstoffwechselstörung ableiten, selbst wenn sich die Ergebnisse an einer weit größeren Zahl der Kranken bestätigen sollten?

Mir scheint das sehr fraglich.

Das stärkste Argument für die BÜRGER-GRÜTZsche Auffassung scheinen mir die günstigen therapeutischen Ergebnisse mit einer fettarmen Diät von GRÜTZ zu sein. Bei 329 Kranken dieser Art wurde in 86% auf eine solche Diät eine Besserung festgestellt, während der Fest unbeeinflussbar blieb.

Genetisch beweisend ist eine solche Deductio ex juvantibus aber auch nicht, da radikale Änderung der Diät in ihren Auswirkungen oft außerordentlich komplizierte einseitige und tiefgreifende Wirkungen in der gesamten Stoffwechselsphäre mit sich bringen.

Der wohl heute allgemein anerkannte therapeutische Wert eines fettarmen Ernährungsregimes bei Psoriasis für das GRÜTZ 1938 sehr eindrucksvoll. Bei viele brachte bleibt natürlich von solchen Erwägungen unberührt.

Im ganzen betrachtet scheint mir aber die Frage, ob die Psoriasis unter die Lipoidosen zu rechnen ist, noch nicht entschieden. THANNHARTSEN (?) scheint nicht geneigt, sie dazuzurechnen.

sind Gesicht, Ohren, Finger und Gesäß betroffen. Die Knoten können manchmal, zumal wenn die darüberliegende Epidermis nicht verfarbt ist, wie echte Tophi aussehen, so daß BURGER (Z) von einer *Lipoidicht* gesprochen hat. Die Dermatologen nennen es *Xanthoma tuberosum*.

Am häufigsten und sinnfälligsten sind wohl die gelben Xanthomknoten an den Augenlidern oder in ihrer Nachbarschaft. Ich kenne Familien, in denen fast jedes Mitglied davon betroffen ist, meist erst im Alter.

Die Sehnenxanthome sitzen an der Unterlage meist fest auf, so daß sie manchmal für rheumatische Knoten gehalten werden, zumal wenn ihre gelbe Farbe nicht durchschimmert.

Während die beschriebenen Xanthome harmloser Natur sind, selten Beschwerden machen und höchstens verunstalten, sind die Xanthome der großen Gefäße und des Endokards sehr gefährlich und haben schon oft zu plötzlichen Todesfällen geführt.

W. LEUBE (zit. nach LEHZEN u. KNAUSS) stellte 1887 zum ersten Male die Diagnose *Xanthomaendocardie* bei einem damals 9jährigen Mädchen mit allgemeiner Xanthomatose und Mitralsuffizienz, nachdem FAGGE (1873), FOX (1879) und POENSGEN (1887) schon ähnliche Fälle mitgeteilt hatten. [Lit. und eigene Beobachtungen bei THANNHAUSER (Z) 2 Aufl. S. 131 ff.]

LEHZEN u. KNAUS haben die Kranken der LEUBESCHEN Beobachtung weiter verfolgt. Das Kind starb ohne Prodrome innerhalb von 24 Std. mit den Zeichen schwerster Atemnot und Lungenodem. Die Sektion ergab als Grund den Abriß xanthomatöser degenerierter Klappenregel. Über ähnliche Beobachtungen berichtete 1910 ARNIG. Die Mutter und 5 von 9 Kindern litten an allgemeiner Xanthomatose, 3 davon starben plötzlich mit 16, 21 und 26 Jahren, 2 davon beim Tanzen. Die beiden übrigen litten an Herzfehlern und starben daran. Auch hier ergab die Obduktion schwerste Veränderungen an Coronargefäßen und Aorta. Ähnlich lagen die Dinge bei einer 19jährigen Abiturientin von HESS, die aus voller Gesundheit 2 Std. nach dem Abendessen an den Zeichen schwerster akuter Herzinsuffizienz erkrankte. Nach 26 Std. starb sie daran im Krankenhaus, wo eine hochgradige allgemeine Xanthomatose einschließlich der Aorta, die seit dem 7. Lebensjahre bestanden haben soll, festgestellt wurde.

THANNHAUSER (Z) erwähnt monosymptomatische Fälle, in denen nur die Kranzarterien betroffen waren. Die Kranken litten an angiosen Beschwerden und starben an akutem Coronarverschluß.

Die Xanthomzellnester sitzen gewöhnlich in oder unter der Intima der Arterien.

*Sekundäre Formen bei Leber, Pankreas und Schilddrüsenerkrankungen.* THANNHAUSER (Z) beschreibt in seiner letzten Darstellung eine biliäre bzw. pericholangioitische Lebercirrhose, die durch chronischen, jahrelang dauernden Ikterus, Leber- und Milztumor sowie multiple Hautxanthome gekennzeichnet war. Die Krankheit, die nur Frauen betrifft, entwickelt sich langsam unter zunehmendem Okclusionsikterus. Bei der Sektion wurden teils xanthomatöse Veränderungen an den großen Gallenwegen, teils Pericholangioitiden mit Obliteration der feineren Gallencapillaren unter Freilassung der großen Gallengänge gefunden. Der Tod erfolgte gewöhnlich durch Verblutung aus geplatzten Ösophagusvarizen.

Im Serum ist der Gehalt an Cholesterin und Cholesterinestern sowie Phosphatiden bis zum 8fachen der Norm erhöht. Erst gegen Ende der Krankheit sinkt der Lipidspiegel etwas ab.

Auch primäre, nicht cirrhotische Lebererkrankungen und Hamochromatosen können mit Hautxanthomen einhergehen. Das ist besonders dann der Fall, wenn das Pankreas mit erkrankt ist.

Auch bei *Myzodem* finden sich hin und wieder aus unbekannten Gründen Hypercholesterämien. Das spricht dafür, daß auch die Schilddrüse im Cholesterinhaushalt eine Rolle spielt. Nur selten kommt es bei Insuffizienz der Thyreoidae zu Hautxanthomen. Langere und starke Schilddrüsenüberreicherung pflegt sie zu beseitigen und den Lipidgehalt des Blutes wieder zu normalisieren.

### Anhang Die Stellung der Psoriasis

BÜROER u. GRÜTZ rechnen auch die Psoriasis zu den Lipoidosen und zwar der cutanen Form der Cholesterinosen. Maßgebend dafür waren ihnen folgende Gründe:

Erstens sind die Schuppen der Psoriatiker reicher an Lipoiden als die Schuppen normaler Haut oder anderer Hautleiden. Zweitens zeigt nüchtern das Serum dieser Kranken einen höheren Gehalt an Gesamtfett, Cholesterin und unverseifbaren Restsubstanzen als in der Norm. Drittens steigt bei Öleholesterinbelastungen der Lipoidspiegel im Blutserum bei Psoriatikern geringer an als bei Gesunden. Viertens führt eine fettarme Kost in der Regel zu einer Besserung des Leidens. Die erstere Tatsache ist unbestreitbar und schon länger bekannt. GRÜTZ konnte in geeigneten Fällen das Einstromen der Lipide vom Capillarsystem der Cutis in die Epidermis direkt verfolgen. Zu denken gibt allerdings die von BLANKENBURG (unter BLROER) festgestellte Tatsache, daß die Schuppen von Scharlachkranken 2½ mal mehr Cholesterin enthalten als die der Psoriatiker. Soll man hier auch eine Störung des Lipidstoffwechsels annehmen?

Das 2. Argument ist schon weniger zuverlässig. BLROER fand bei Psoriatikern in 40% der Fälle Cholesterinwerte über 0,2 mg % im Nuchternserum. Er betrachtete 0,2 mg % als den obersten Grenzwert der Norm. Dieser liegt aber nach den umfassenden und sehr exakten Analysen von SCHÖNBERGER und SPERRY bei 0,26 mg %, so daß wirklich erhöhte Werte große Ausnahmen sind. Tatsächlich fand auch SCHAAF mit der nephelometrischen Methode keine Unterschiede. Richtig ist anscheinend, daß die unbekannte unverseifbare Restfraktion erheblich erhöht ist. Da eine befriedigende Aufspaltung bisher weder BÜROER noch anderen Forschern im W. bisher gelungen ist, scheint es mir nicht richtig, diese Tatsache als Beweis für die Charakterisierung der Psoriasis als cutane Lipoidose ins Feld zu führen.

Was die Belastungsversuche betrifft, so liegen nach den mitgeteilten Versuchen die Steigerungen bei Gesunden deutlich höher als bei Psoriatikern, aber das Analysenmaterial ist sehr klein, es umfaßt nur 13 Gesunde und 19 Psoriatiker. Kann man daraus ohne weitere seine Lipidstoffwechselstörung ableiten, selbst wenn sich die Ergebnisse an einer weit größeren Zahl der Kranken bestätigen sollten?

Mir scheint das sehr fraglich.

Das stärkste Argument für die BLROER-GRÜTZsche Auffassung scheinen mir die günstigen therapeutischen Ergebnisse mit einer fettarmen Diät von GRÜTZ zu sein. Bei 379 Kranken dieser Art wurde in 86% auf eine solche Diät eine Besserung festgestellt, während der Pest unbeeinflusbar blieb.

Genetisch beweisend ist eine solche Deductio ex iuvantibus aber auch nicht, da radikale Änderung der Diät in ihren Auswirkungen oft außerordentlich komplizierte einseitige und tiefgreifende Wirkungen in der gesamten Stoffwechsel-sphäre mit sich bringen.

Der wohl heute allgemein anerkannte therapeutische Wert eines fettarmen Ernährungsregimes bei Psoriasis für das GRÜTZ 1938 sehr eindrucksvolle Beispiele brachte, bleibt natürlich von solchen Erwägungen unberührt.

Im ganzen betrachtet scheint mir aber die Frage, ob die Psoriasis unter die Lipoidosen zu rechnen ist, noch nicht entschieden. THANNHAUSER (Z.) scheint nicht geneigt sie dazuzurechnen.



So ist vorläufig die Pathogenese der gesamten Lipoidosen auf weite Strecken ungeklärt und wir haben noch keinen Einblick in die tieferen Zusammenhänge trotz unermüdlicher gemeinsamer Arbeit hervorragender Pathologen Chemiker und Kliniker. Bei der Seltenheit und Kompliziertheit der in Betracht kommenden Krankheiten und dem Dunkel in das zum Teil noch der normale Lipidstoffwechsel besonders bei den Cholesterinen gehüllt ist, nimmt das kein Wunder.

## Literatur

### I Zusammenfassende Darstellungen (Z)

- BÜRGER M. Die Klinik der Lipoidosen. Neue Deutsche Klinik. Erg. Bd 2 631 (1934) — Die Lipoidosen. Hdb. d. inn. Med. 3. Aufl. Bd VI $\frac{1}{2}$  S. 807 (1944).
- DIZSEL T. Histochemische Untersuchungen an primären Lipoidosen. Virchows Arch. 326 89 (1934).
- EPFINGER H. F. ALENK u. E. LITTEKER. Die Lipoidosen. Referate auf der gemeinsamen Sitzung der Gesellschaft f. Verdauungsstoffwechselkrankheiten und der deutschen Pathologischen Gesellschaft. Sept. 1938. Verh. S. 6—70. Stuttgart. Thieme 1939.
- FROELICH A. L. Les Xanthomatoses. Bruxelles. Act. med. Belgica 1931.
- LITTEKER E. Allgemeine Pathologie. Bd. 3. Deutsche Ausgabe der Fiat Reviews of German Science. Wiesbaden. Dieterische Buchhandl. 1948. — Speichermarkkrankheiten. Dtsch. med. Wschr. 1948 147.
- MASON E. Xanthomatosis (Lipoidosis) in Diseases of metabolism. 3. ed. by G. G. DYER. CAN. S. 590. Philadelphia and London 1947.
- REIFWEIN H. Krankheiten des Stoffwechsels und der inneren Sekretion in Lehrbuch der inneren Medizin. herausgeg. von H. Dreyer. 2. Aufl. S. 504. Stuttgart. Thieme 1932.
- SCHETTLER G. Die Lipoidosen. Hdb. d. inn. Med. 4. Aufl. Bd VII $\frac{1}{2}$  (1930).
- THANNHAUSER S. J. Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. München. Bergmann 1929. — Lipoidoses. Diseases of the cellular lipid metabolism. 2. ed. Oxford. Univ. Press. New York 1930.
- WAGNER R. Die Speicherkrankheiten. Erg. inn. Med. 53 38 (1938).

### II Einarbeiten

#### Chemie und Stoffwechsel der Lipide

- BEUMER H. u. J. HEYER. Z. exper. Med. 64 787 (1929). — BICKNELL F. and F. PRESCOTT. The Vitamins in medicine. 2. ed. 113. London. Heinemann 1947. — BLOCH K. J. of Biol. Chem. 130 661 (1945). — BLOCH K. and D. RITTENBERG. J. of Biol. Chem. 130 943 (1944). 169 467 (1947). — BLOCH K. and F. SCHONHEIMER. J. of Biol. Chem. 140 673 (1942). — BULL H. B. The biochemistry of lipids. London 1937. — BUTENANDT A. Verh. d. 16. internat. Physiol. Congr. Zurich. S. 31 (1938).
- CHAIKOFF J. L. and D. B. ZILVERSMITH. Adv. Biol. & Med. Physics. 1 392 (1948). — COHEN E. J. and others. J. Amer. Chem. Soc. 70 460 (1930).
- DAY H. Biochem. Z. 23 269 (1931).
- EDLBRACHER LEUTHART. Lehrbuch der physiologischen Chemie. Berlin. de Gruyter 1937.
- FELIX K. Physiologische Chemie. Heidelberg. Quelle und Meyer 1931. — FEULGEN P. u. Mitarb. Z. physiol. Chemie. 150 161 (1929). 161 217 (1939). — FISCHLER M. J. CHAIKOFF u. Mitarb. J. of Biol. Chem. 150 47 (1943). 150 79 (1944). 150 385 (1944). — FOLCH J. J. of Biol. Chem. 119 973 (1941). 140 30 (1942).
- GRAFE E. u. GRUNTHAL. Klin. Wschr. 192.
- HEVESY C. u. ON. Adv. Enzymol. 7 111 (1947). — HOFF F. u. v. LUNHARDT. Z. exper. Med. 63 217 (1928).
- KLENK I. Z. physiol. Chem. 160 268 (1927). 279 151 (1934). 283 24 (1935). — KLENK E. BAUMANN u. SCHEIDEGGER. Frg. d. Path. 30 183 (1936).
- LANG K. Der intermediäre Stoffwechsel. Berlin. Göttingen. Heidelberg. Springer 1930. — LENHARTZ C. Einführung in die chem. Physiologie. 8. Aufl. 37. Berlin. Heidelberg. Springer 1948. — LIEB H. Z. physiol. Chem. 140 300 (1934). 150 60 (1927). — LIEB H. u. MALDEN V. Z. physiol. Chem. 161 208 (1929). — LUDWIG. zit. bei BULL u. THANNHAUSER (1930) (Z).
- MACHENBROEF M. W. Bull. Soc. Chem. Biol. Paris. 11 263 (1919).
- NERKING J. Arch. f. Physiol. 8, 330 (1901). — NORBERT u. H. THORELL. Biochem. Z. 261 310 (1933). 269 1 (1934).
- PAGE J. H. and W. MEYER-SCHICK. J. of Biol. Chem. 9, 309 (1937).
- RITTENBERG D. and H. SCHONHEIMER. J. of Biol. Chem. 121 235 (1937). — RITTENBERG D. and K. BLOCH. J. of Biol. Chem. 139 45 (1940). 160 457 (1940). — ROBINSON A. J. PERLMAN S. RUBEN and J. CHAIKOFF. Nature (Lond.) 141 119 (1938).

SCHÖNBLUM R und H v REBERG ■ physiol Chem 19<sup>o</sup> 10<sup>o</sup> (1930) — SCHÖNBLUM R und F BARTSCH J of Biol Chem 101 433 (1933) — SCHRADE W Beiträge zur Regulation des Fett- und Lipidstoffwechsels Erg inn Med 6<sup>o</sup> 74 (1947) — SCHWIEGER, H Kinetik radioaktiver Isotope in Physiologie Diagnostik und Therapie Berlin Göttingen Heidelberg Springer 1953 — SIEGMUND H Verh dtch path Ges 69 (1911) — SINCCLAIR P G and C SMITH J of Biol Chem 121 381 (1937) — VONDERHOFF R and H THOMAS Annal Chem 530 195 (1937) — STEIN W M J of Biol Chem 9<sup>o</sup> 199 (1937) — SPERRY W M u Mitarb J of Biol Chem 150 31 41 (1940) — STEFF W J KUPCHAU u H SCHRODER Die Vitamine und ihre klinische Anwendung 6 Aufl 51 Stuttgart Enke 1944 — TANROG A J L CHAIKOFF and J PERLMAN J of Biol Chem 141 291 (1947) — THANNHAUSER S Klin Wochr 1941 181 — Klassifizierung der xanthomat Erkrankungen Arzt Forsch u H 18 295 (1949) — THIERFELDER H zit bei H THIERFELDER und E KLENK — THIERFELDER H u F KLENK Die Chemie der Cerebroside und Phosphatide Berlin Springer 1930 — TROPE C Klin Wochr 1941 562 — DU VINCKELD V u Mitarb J of Biol Chem 131 161 (1939) 131 187 (1940) 140 600 (1941) 116 685 (1941) 139 619 (1943) — DU VINCKELD V HARVEY Lectures 34 33 Baltimore Williams & Wilkins 1940/43 — WALZ A Z physiol Chem 166 210 (1926) — WENDT A Chem Ber 67 488 (1900)

### Die Cholesterinosen (Xanthomatosen) (HAND SCHILLER CHRISTIANische Krankheit)

ANT und DEWEYHOE Amer J Dis Childr 61 499 (1936) — ANDREAS F Med Klin 1919 913 — ARNOX F Dtsch med Wochr 1919 1830 — Arch f Dermat 10 30 (1910) — ARNOX F u A LIPPMAN Z klin Med 63 10 (1909) — ATKINSON I F Z Kinderheilk 46 401 (1918) — BERT J Child Dis 31 29 (1937) — BEUMER H Verh dtch path Ges 148 (1939) — BLANKENBURG zit bei BURGER (Z) — LOGAERT SCHREIER et FESTER Une forme cerebrale de la Cholestérinose généralisée Lett Mazon 1937 — BURGER J Z Kinderheilk 46 401 (1918) — BURGER M u GUTZ F orisus Arch f Dermat 166 100 (1930) — KIN Wochr 1915 5/3 — CHAM H Erg Pathol 4 396 (1931) — Virchows Arch 27 (1933) — CHRISTIAN H u Med Clin 1 Am 18 4 843 (1919) — DEBUSMAN M u A LEBEROCK Klin Med 1913 740 — FESTER I u K LORENZ Z physiol Chem 190 41 (1930) 19 140 (1930) — FETTER F Virchows Arch 304 3 (1934) — FAVOR O H Trans Path Soc 1 4 London (187 73) — FOX C Lancet 18 9 694 — FRODOSE C Verh dtch path Ges 3 Tag 9 127 (1939) — FRUHLING L et autres Acta paediatr belg 6 3 (1934) — GIERCKX E u Beitr path Anal 6 49<sup>o</sup> (1919) — CIRIO A zit bei H LIPPING (Z) — GLANZMANN F u B WALTWARD Offiz Wochr (Bern) 139 Monogr (1940) — GRUTZ O Verh dtch Ges Path 81 (1934) — HAND Trans Path Soc 1 4 (1901—1931) — Amer J Med Sci 16 409 (1911) — REYN K Verh dtch Ges inn Med (1931) — HAZER, I u Klin Wochr 1930 170 — HOLM J F G TEILMANN CHRISTENSEN Actamed scand (Stockh) 114 9 (1941) — JAFFE J F Klin Mbl Aus, nh dk 9 1 9 (1974) — JAFFE H L and L JICHTFESTER Amer J Path 14 60 (1941) — JEFFER, I u Zbl Ophthalm 82 (1931) — Z u enl dk 8 100 (1931) — KANTAGNER P u H FISCHER Z klin Med 119 (1931) — KLOOS K Virchows Arch 301 6 1 (1931) — KÖPPEL F Ztgkrs Beitr 101 10 (1940) — KOSACH H J Zbl Path 1 337 (1933) — LEINER G u K KACZ Virchows Arch 116 83 (1936) — LEITNER F Frankf 7 Path 30 3 7 (1904) — Über die xanthomatöse Lymphogranulomatose Jena Medet 1934 — LEON J H J Clin med Aus 7 300 (1930) — MARCU I TOY zit bei LEITNER (Z) — KASSEL I Verh dtch path Ges 133 (1939) — IOWLAND P S Arch Int M 1 3 611 (1914) — Ann Int Med 2 1 (1939) — SCHAEF F Zbl Hautkrankh 2 1 (1931) — SCHAEFER F L Amer J Path 40 (1941) — SCHILLER, A Postscript Lant netz 23 1<sup>o</sup> (1915/16) — Wien med Wochr 1 910 (1916) — SINGH H Verh dtch path Ges 140 (1939) — SINGH H u Zbl Kinderheilk 6 11 (1933) — SOMMAY M C Amer J Ventrol 71 881 (1930) — J Amer Med Assoc 94 110 (1931) — THIERFELDER H Die HAND SCHILLER CHRISTIANische Erkrankung Erg med Cir klin for H (1931) — THIERFELDER A Dockers Beitr 110 102 (1919) — THANNHAUSER S J Arch Int Med 60 13 (1941) — Arch Path 2 H 18 100 (1934) — THOMAS F Minorer path 1 3 (1919) — WHIPPLE zit bei THANNHAUSER (Z)

## Phosphatidlipidosen

- ABDERHALDEN R Siehe WIDENMÜLLER  
 BRAUN CH u L PICK Klin Wschr 1924 2367 — BEUMER H u G GRUBER J d Kinderheilk 46 (1934) — BIELSCHOWSKY M Dtsch Z Nervenheilk 50 7 (1914)  
 DUSENDSCHON A Rev méd Suisse rom 67 566 (1917)  
 ERSTEIN E u K LORENZ Z physiol Chem 190 44 (1930) 19 145 (1930) 911 971 103 (1931)  
 HASSLER Dtsch Z Verdgs usw krkh 4 124 (1911) — HUNTER C Proc Roy Soc Med 9 104 (1917) — HURLER G E Kinderheilk 24 220 (1919)  
 KLENK I Z physiol Chem 262 128 (1939) 2, 3 76 (1942) — KRESSLER and AEGERTER I of Pediatr 12 579 (1938) — KUFFS H Z Neur 9a 169 (192a)  
 NIEMANN A J d Kinderheilk (1914)  
 PFANDER N Schweiz med Wschr 1916 1198 — HELNET med Acta S A 70 216 (1953) — PICK L Erg inn Med 29 519 (1926)  
 DE RUDDER B Z Kinderheilk 67 407 (1912)  
 SACHS H J Nerv Dis 14 541 (1887) — Arch of Neur 21 247 (1909) — SCHMIDT M B Erg Path 3, 10a (1940) — Zbl Path 79 113 (1940) — SPIELMEYER W Jb Psychiatr 98 120 (1909)  
 TAY W Trans Ophthalm Soc U Kingd 1 11 (1881) — TENNISSEN u LORFNE Z physiol Chem 248 142 (1937)  
 ULLRICH O Z Kinderheilk 5a 470 (1933) — Die Pfandler Hurlersche Krankheit Erg inn Med 63 929 (1943)  
 VOGT H Mschr Psychiatr 18 161 310 (1905) 22 490 (1907) 23 403 (1907) 24 106 (1908)  
 WIDENMÜLLER Zbl Path 53 67 (1945)

## Die Cerebrolipidose (M GAUCHER)

- ATKINSON F Brit J Childr Dis 3, (1939)  
 BEUMER H u A FASOLD Z exper Med 90 H 5, 6 (1939) — BRILL N E and F S MAX DELBAUM Amer J Sci 146 864 (1913)  
 DAVIS E W and others Bull Johns Hopkins Hosp 51 176 (1949) — DETERMANN A Röntgenprax 4 1009 (1932)  
 EPPINGER H u PANZI Hepatocholine Erkrankungen Berlin 1920 — ERSTEIN E Biochem Z 14, 398 (1924) — Virchows Arch 306 53 (1939)  
 FISCHER A W klin Wschr 1924 I  
 GAUCHER E Fpithelome primitifs de la rate These de Paris (1892) — GEDDES A K and E MOORE J of Pediatr 48 61 (1953) — GRAFE C Dtsch Arch klin Med 189 34 (1909) — GRAVE M u ANTHES Med Welt 1932 19  
 HOFFMANN M J and M J MAKLEP Amer J Dis Childr 35 775 (1909)  
 KAISER A M chr Kinderheilk 9a 252 (1900) — KIMMELSTIEL P u E LAAS Zie lrs Beitr 34 (1934)  
 LIEB H Z physiol Chem 140 30, (1924) 170 60 (1927) — LUDIN H Schweiz med Wschr 190 1117  
 MEDOFF A S and E W BAYRD Ann Int Med 40 481 (1954) — MEYER R Rev franç Pédiatr 8 (1937) — Pediatr Rev 4, (1937)  
 OBERLINO C et P WORMSPE Per franç Pédiatr 3 (1927)  
 PICK L Erg inn Med 29 519 (1926) — Mod klin 1929 443  
 STEINLE D Z Verdgs usw krkh 7 H 3 (1943)  
 TROFF C Habilitationsschrift Würzburg (1935) — Klin Wschr 1936 I  
 ULLRICH O Z Kinderheilk 5a (1933) — Kinderarztl Prax 13 (1941)

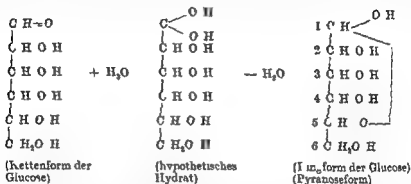
## Pathologisch Anatomie und Pathogenese

- ABRIKOSOFF A zit bei HERZENBERG — ALBERTINI A u HENKE LUBARSK Handb d spez path Anat und Histologie 9 1 — ARNOLD W Arch Kinderheilk 137 41 (1944) — AZET Arch f Dermat 196 800 (1919)  
 BAUMANN F S SCHEIDEGGER u E KLENK LUBARSK OSTERTAG Erg 32 (1936) 31 (1937) — BAUMANN F F KLENK u S SCHEIDEGGER Erg allg Path 80 183 (1936) — BEUMER H u G GRUBER J f Kinderheilk 46 (1936) — BIELSCHOWSKY M Z Neur 9 (1914) — J Psychiatr u Neur 26 (1900) 36 (1903) — BOGAERT SCHERPE, P et LESTER Une forme cérébrale de la Chole terminée généralisée Paris Masson 1934 — BURGER, M u O GRUTZ Arch f Dermat 166 547 (1932)  
 CHIARI H Virchows Arch 285 527 (1931)  
 DIETRICH H u KLEBERG LUBARSK OSTERTAG Erg II 977 (1944)  
 ERSTEIN E Virchows Arch 306 13 (1939)  
 GIERCKE E v Med klin 1931 Nr 16/17 — GRITZ J Cholesterin Bilanzversuche bei Mäusen Inaugur Diss Tübingen (1947)



Die Monosaccharide sind entweder Aldo- oder Ketosen, wenn sie eine Aldehydgruppe enthalten oder Ketosen, wenn es sich um eine Ketogruppe handelt.

Nach Anzahl der C-Atome unterscheidet man Triosen ( $C_3$  Zucker), Tetrosen ( $C_4$  Zucker), Pentosen ( $C_5$  Zucker), Hexosen ( $C_6$  Zucker) und Heptosen ( $C_7$  Zucker). Am wichtigsten sind die  $C_3$  und  $C_5$  Zucker. Bei diesen reagiert die Carboxylgruppe  $C_1$  mit der Hydroxylgruppe  $C_5$ , so daß es zu einem heterocyclischen Sechsering, dem sogenannten Pyranring oder der Pyranoseform des Zuckers kommt. Daneben gibt es auch einen 5-gliedrigen Furanring. Aus dem folgenden Formelbild sind die verschiedenen Formen der Glucose ohne weiteres ersichtlich.



Charakteristisch für den Zuckercharakter ist nicht nur das Reduktionsvermögen gegenüber Kupfer und Wismutoxyden, wie sie bei den üblichen Proben verwandt werden, sondern auch bei Mono- und vielen Oligosacchariden die optische Aktivität, die auf dem asymmetrischen C-Atom beruht, das den betreffenden Verbindungen die Fähigkeit verleiht, die Ebene des polarisierten Lichts nach rechts oder links zu drehen. d- und l-Formen des Zuckers. Da nicht alle d-Zucker nach rechts drehen bzw. die l-Zucker nach links, ist es nötig, hinter d noch ein (+) wie bei Glucose oder ein (-) wie bei Fructose hinzuzufügen.

Bei der Umlagerung des Zuckers aus der Ketten- in die Ringform entsteht aus dem ursprünglichen Carboxyl-C-Atom ein neues Asymmetriezentrum, so daß 2 neue Modifikationen  $\alpha$  und  $\beta$  entstehen. So gibt es eine  $\alpha$ -d-(+) Glucose und eine  $\beta$ -d-(+) Glucose. Die erstere hat eine spezifische Drehung von  $+110^\circ$ , die 2. eine solche von  $+20^\circ$ . Die Umdrehungsänderung wird als Mutarotation bezeichnet. Auch Umwandlungen verschiedener stereoisomerer Monosaccharide mit 5 und mehr C-Atomen wie Glucose, Fructose und Mannose ineinander kommen in alkalischer Lösung vor (Epimerie). Die meisten Zucker lassen sich durch charakteristische Kristallformen bei Zusatz von Molekülen Phenylhydracin unterscheiden, wobei allerdings epimere Zucker die gleiche Kristallform liefern. Eine wichtige Methode zum Zuckernachweis und mengenbestimmung ist die Prüfung der Vergärbarkeit mit Hefe, wobei Alkohol und Kohlensäure die manometrisch bestimmt werden kann, entsteht. Es gilt das allerdings nur für  $C_3$ -Zucker und deren Multipla und eine Ausnahme bildet die Hexose Galaktose.

#### aa) Monosaccharide

In dieser Gruppe spielen Triosen (Glycerinaldehyd, Dihydroxyaceton) und Tetrosen (Erythrose, vielleicht ein Zwischenprodukt des oxydativen Kohlenhydratstoffwechsels im WARBURG-DICKENS-Cyclus) praktisch keine Rolle.

Von den Pentosen sind l-Arabinose und d-Xylose wichtig. Sie sind nicht nur als Bausteine von Polysacchariden im Pflanzenreich und in Bacillen weit verbreitet, sondern haben auch diagnostisch (Pentosurie mit der Ketopentose l-Xylo-

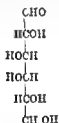
ketose) und therapeutisch eine gewisse Bedeutung. Die Harnpentose läßt sich durch die TOLLENSsche Reaktion mit Orcin oder Phloroglucin, Nichtvergarbarkeit und typische Osaconkristalle leicht identifizieren. Die d-Ribose und Desoxyribose (Thyminose) ist ein wichtiger Bestandteil der Nucleinsäuren und Nucleoproteide.

Die Methylpentose l-Phannose kommt nicht in pflanzlichen Glucosiden vor, die l-Fucose dagegen in der Blutgruppensubstanz A im Serum und im Glucoprotein des Harns.

Die wichtigste Hexose ist die d-Glucose (Dextrose, Traubenzucker) als Energiespender in jeder tierischen Zelle und Organflüssigkeit. Der Blutzucker ist d-Glucopyranose. Mannose findet sich im Blutserum, Eierklar, Milch und zahlreichen Glykoproteiden als Polysaccharid im Pflanzenreich (Obst und Wurzelknollen). Fructose im männlichen Genitalapparat und seinen Produkten.

In der Nahrung kommt sie teils frei als Bestandteil des Honigs und der süßen Früchte, teils als Di- und Polysaccharid im Rohrzucker und Inulin vor. Im Harn als seltene, harmlose z.T. vererbte Lävulose, Lävulose (Fructose) ist durch Linksdrehung und positive SELIWANOFFsche Reaktion gekennzeichnet.

Die Galaktose stets nur in gebundener Form findet sich im Milchzucker der Milchdrüse, im Zentralnervensystem (Baustein der Cerebroside) und in manchen Eiweißkörpern vor. Die Milchgalaktose wird bei intakter Leberfunktion in Glykogen umgewandelt. Bei Schädigung dieses Organs erscheint sie im Harn, eine Eigenschaft, die in der Leberdiagnostik verwertet wird. Außerdem gibt es eine seltene, spontane, nicht ganz gleichgültige Galaktosurie. Die Strukturformel der Galaktose ist:



Zum Nachweis dient die fehlende Vergarbarkeit und die Oxydation zu unlöslicher Schleimsäure.

Ein 7-gliedriges Kohlenhydrat ist die Ketose d-Sedoheptulose, die als Intermediärprodukt bei der Kohlenhydratsynthese im Pflanzenreich und im tierischen oxydativen Kohlenhydratstoffwechsel in Leber und Erythrocyten vorkommt.

Zu den Monosacchariden werden auch Uronsäure und Aminozucker gerechnet. Die 1. Gruppe enthält an Stelle des endständigen  $\text{C}-\text{H}_2\text{OH}$  eine Carboxylgruppe  $\text{COOH}$ , die sie als Säure charakterisiert. Der wichtigste Vertreter ist die Glucuronsäure, die zur Entgiftung von Medikamenten, Toxinen und zur Löslichmachung gewisser unlöslicher Hormone dient. Sie reduziert wie Glucose und hat charakteristische Drehungsverhältnisse und zwar rechts bei freier Form, links bei Lactarung, was zu Verwechslungen führen kann, die aber in der Regel nicht schwer ins Gewicht fallen, da normalerweise auch beim Diabetiker nur minimale Spuren im Harn auftreten. Spezifisches Reagens ist die Naphthoresorcinprobe.

Als Polysaccharid ist die Glucuronsäure in den Mucopolysacchariden (Hyaluronsäure, Chondroitin, Mucotin, Chondroitinsulfat) Blutgruppen, Heparin, Bakterien usw. enthalten. Galakturonsäure ist Bestandteil der Obstpectine.

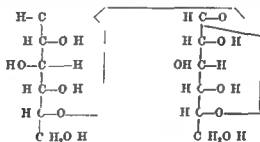
Aminozucker sind Glucosamin und Chondrosamin, letzteres als Bestandteil des Knorpels.

### ββ) Oligosaccharide

Sie enthalten 2–4 Kohlenhydratgruppen, die sich unter  $\text{H}_2\text{O}$ -Austritt mit einander verbinden. Praktisch wichtig sind nur die sogenannten Disaccharide, die

aus 2 Gliedern bestehen Sie kommen entweder bei Freibleiben der Aldehyd oder Ketongruppe des zweiten Moleküls als Maltosetyp vor der reduziert oder bei Blockierung als Trehalosetyp der nicht reduziert

Hauptvertreter der 1 Gruppe ist die *Maltose* Sie besteht aus 2  $\alpha$  glucosidisch verbundenen Glucoseresten und ist ein enzymatisches Spaltprodukt von Stärke und Glykogen wobei im Darm die Maltase das spezifische Ferment ist ferner die nicht vergarbare Lactose (der Milchzucker) die aus einem Molekül Glucose und einem Molekül Galaktose besteht in die sie im Darm durch die Lactase gespalten wird Bei dem seltenen aber harmlosen Übertritt in den Harn spricht man von Lactosurie Hauptvertreter der nicht reduzierenden Trehalose ist die Saccharose der Rohrzucker bestehend aus Glucose und Fructose (Fructofuranose) der in diesen beiden Kohlenhydraten durch die Saccharase (Fructosidase) im Darm oder in der Hefe gespalten wird Bei dieser Spaltung entsteht der Invertzucker der im Gegensatz zum rechtsdrehenden Rohrzucker die Ebene des polarisierten Lichts nach links dreht weil die Linksdrehung der Fructose die Rechtsdrehung der Glucose überwiegt Die Formel der Trehalose ist folgende



Trehalose aus 2 Glucoseresten

Die Rohrzuckerspaltung wird Inversion und das entsprechende Ferment Invertase genannt

Invertzucker findet sich vor allem im Bienenhonig Rohrzucker reduziert nicht besitzt aber die Eigenschaft der Inversion

### γγ) Polysaccharide

Die wichtigsten sind Stärke Glykogen und Cellulose Sie bestehen aus d Glucosemolekülen in die sie bei der Säurehydrolyse zerfallen

Stärke ist das wichtigste Nahrungskohlenhydrat und die Hauptspeicherform der Glucose in der Pflanze Sie besteht aus einem Gemisch von Amylopectin (etwa 80%) und Amylose wobei ersteres die Hüllsubstanz letzteres im Kerne enthalten sind

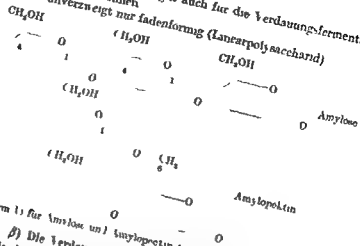
Die Strukturformeln der beiden Substanzen (vgl S 539) sind nach KUNAU folgende wobei nur einige Glieder der oft sehr langen Kette zur Darstellung gebracht sind

Das Reservekohlenhydrat des tierischen Organismus ist das Glykogen reichlich enthalten in der Leber von wo es nach Hydrolyse den Blutzucker speist und in geringen Mengen in der Muskulatur wo es in erster Linie der Energieproduktion dient Letzteres steht dem Amylopectin näher als das Leberglykogen Glykogen ist rein kolloidal gelöst und gibt mit Jod eine Braunfärbung

Es ist noch starker verzweigt und aus noch kürzeren Ketten aufgebaut als das Amylopectin

Die Cellulose die Stütz- und Membransubstanz der Pflanzen besteht aus Ketten von  $\beta$  glucosidisch aufgebauten Glucoseresten Sie ist unlöslich außer in Kupferoxyd

Der Maltose und seine Isomisation  
 ammoniak (Schweizer Reagenz) Das gilt auch für die Verdauungsfermente die  
 aber ihren Inhalt verdauen können  
 Das Molekül ist unverzweigt nur fadenförmig (Linearpolysaccharid)



Form 1) für Amylose und Amylopektin (nach H. A. H. 1910)

Die Polysaccharide der Nahrung werden in der Mundhöhle durch das Ptyalin  
 des Speichels etwa 7 Amylase bis zur Maltosestufe zerlegt Dieser Verdauungs-  
 vorgang wird im Magen fortgesetzt und im Darm unter der Wirkung der Amylase  
 des Lankers beendet Hier werden auch Maltose und nicht resorbierbare Disaccha-  
 ride der Nahrung durch besonders Lactase (Glucosidase Galaktidase) als Mono-  
 saccharide resorptionfähig gemacht  
 Die Lactose erfolgt im Dünndarm bzw bei Einlaufen in Kolon Der Magen  
 kann keine Glucose resorbieren  
 Die Resorptionsgeschwindigkeit bezogen auf Glucose = 100 ist für Galaktose  
 am größten (110) für Fructose = 43 für Mannose = 10 für  
 Maltose = 15 und für Arabinose = 9 Die entgegen dem Diffusionsgesetz be-  
 stehende Resorbierbarkeit der 3 erstgenannten Zucker ist durch Phosphorylierung  
 in der Darmschleimhaut bedingt während Mannose und Lactose nicht phospho-  
 ryliert werden

Die Phosphorylierung geschieht durch besondere Darmphosphatrasen die bei  
 Glucose Fructose und Galaktose über verschiedene Zwischenprodukte verläuft  
 Vazan und seine Schüler setzen voraus (stark literatur) nehmen an daß beim  
 Phosphorylierungsvorgang ein Nebenmereninkret eine maßgebende Rolle spielt  
 doch ist diese Theorie noch unklar (vgl z B Hertz) Beim tierischen und  
 menschlichen Darm ist die Glucose-resorption aus dem Darm beschleunigt (Laszky)  
 und wird durch Insulin den Antagonisten der Nebenmerenrinde wieder nor-  
 maliert Der Mechanismus ist noch unstritten

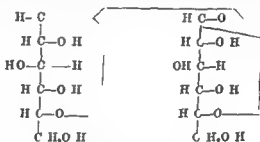
2) Der Maltose und seine Isomisation

Die im Darm resorbierten Monosaccharide und z T noch unbekannte nicht  
 reduzierende Abkumlinge voll nicht auch kleine Mengen von Disacchariden ge-  
 langen durch die Pfortader in die Leber Hier erfahren sie je nach Bedarf folgende  
 Schicksale entweder sie kommen z T nach Phosphorylierung als Blutzucker in  
 den Kreislauf oder sie werden zur Energieerzeugung für den eigenen Bedarf oxydiert  
 oder sie werden als Glykogen gespeichert Auch die Nieren können Blutzucker  
 bilden wenn auch in geringerer Menge als die Leber wobei die Herkunft und  
 Bildungsweise noch nicht ganz geklärt sind



aus 2 Gliedern bestehen. Sie können entweder bei Freibleiben der Aldehyd- oder Ketongruppe des zweiten Moleküls als Maltosetyp vor der reduziert oder bei Blockierung als Trehalosetyp der nicht reduziert.

Hauptvertreter der 1. Gruppe ist die *Maltose*. Sie besteht aus 2  $\alpha$ -glucosidisch verbundenen Glucoseresten und ist ein enzymatisches Spaltprodukt von Stärke und Glykogen, wobei im Darm die Maltase das spezifische Ferment ist. ferner die nicht verdauliche Lactose (der Milchzucker), die aus einem Molekül Glucose und einem Molekül Galaktose besteht, in die sie im Darm durch die Lactase gespalten wird. Bei dem seltenen, aber harmlosen Übertritt in den Harn spricht man von Lactosurie. Hauptvertreter der nicht reduzierenden Trehalose ist die Saccharose der Rohrzucker, bestehend aus Glucose und Fructose (Fructofuranose), der in diesen beiden Kohlenhydraten durch die Saccharase (Fructosidase) im Darm oder in der Hefe gespalten wird. Bei dieser Spaltung entsteht der Invertzucker, der im Gegensatz zum rechtsdrehenden Rohrzucker die Ebene des polarisierten Lichts nach links dreht, weil die Linksdrehung der Fructose die Rechtsdrehung der Glucose überwiegt. Die Formel der Trehalose ist folgende:



Trehalose aus 2 Glucoseresten

Die Rohrzuckerspaltung wird Inversion und das entsprechende Ferment Invertase genannt.

Invertzucker findet sich vor allem im Bienenhonig. Rohrzucker reduziert nicht, besitzt aber die Eigenschaft der Inversion.

### γγ) Polysaccharide

Die wichtigsten sind Stärke, Glykogen und Cellulose. Sie bestehen aus d-Glucosemolekülen, in die sie bei der Säurehydrolyse zerfallen.

Stärke ist das wichtigste Nahrungskohlenhydrat und die Hauptspeicherform der Glucose in der Pflanze. Sie besteht aus einem Gemisch von Amylopectin (etwa 80%) und Amylose, wobei ersteres die Hüllsubstanz, letzteres im Kern enthalten sind.

Die Strukturformeln der beiden Substanzen (vgl. ■ 539) sind nach KUNITZ folgende, wobei nur einige Glieder der oft sehr langen Kette zur Darstellung gebracht sind.

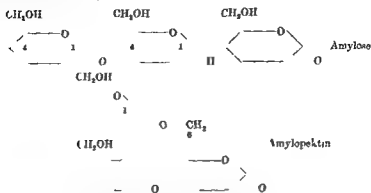
Das Reservelkohlenhydrat des tierischen Organismus ist das Glykogen, reichlich enthalten in der Leber, von wo es nach Hydrolyse den Blutzucker speist, und in geringen Mengen in der Muskulatur, wo es in erster Linie der Energieproduktion dient. Letzteres steht dem Amylopectin näher als das Leberglykogen. Glykogen ist rein kolloidal gelöst und gibt mit Jod eine Braunfärbung.

Es ist noch starker verzweigt und aus noch kürzeren Ketten aufgebaut als das Amylopectin.

Die Cellulose, die Stütz- und Membransubstanz der Pflanzen, besteht aus Ketten von  $\beta$ -glucosidisch aufgebauten Glucoseresten. Sie ist unlöslich außer in Kupferoxyd.

ammoniak (Schweier Reagenz) Das gilt auch für die Verdauungsfermente die aber ihren Inhalt verdauen können

Das Molekül ist unverzweigt nur fadenförmig (Linearpolysaccharid)



Form in für Amylose und Amylopectin (nach KURCH)

### $\beta$ ) Die Verdauung der Kohlenhydrate

Die Polysaccharide der Nahrung werden in der Mundhöhle durch das Ptyalin des Speichels eine  $\alpha$  Amylase bis zur Maltosestufe zerlegt Dieser Verdauungsvorgang wird im Magen fortgesetzt und im Darm unter der Wirkung der Amylase des Pankreas beendet Hier werden auch Maltose und nicht resorbierbare Disaccharide der Nahrung durch besondere Fermente (Glucosidase Galaktidase) als Monosaccharide resorptionsfähig gemacht

Die Resorption erfolgt im Dünndarm bzw bei Einlaufen im Kolon Der Magen kann keine Glucose resorbieren

Die Resorptionsgeschwindigkeit bezogen auf Glucose = 100 ist für Galaktose am größten (110) für Glucose = 100 für Fructose = 43 für Mannose = 19 für Xylose = 15 und für Arabinose = 9 Die entgegen dem Diffusion gesetz bestehende Resorbierbarkeit der 3 erstgenannten Zucker ist durch Phosphorylierung in der Darmschleimhaut bedingt während Mannose und Pentosen nicht phosphoryliert werden

Die Phosphorylierung geschieht durch besondere Darmphosphatasen die bei Glucose Fructose und Galaktose über verschiedene Zwischenprodukte verläuft VERZAR und seine Schüler LASZT u a (dort Literatur) nehmen an daß beim Phosphorylierungsvorgang ein Nebenniereninkret eine maßgebende Rolle spielt doch ist diese Theorie noch unkämpft (vgl z B HELVE) Beim tierischen und menschlichen D m ist die Glucoseresorption aus dem Darm beschleunigt (LASZT) und wird durch Insulin den Antagonisten der Nebennierenrinde wieder normalisiert Der Mechanismus ist noch umstritten

### $\gamma$ ) Der Blutzucker und seine Regulation

Die im Darm resorbierten Monosaccharide und z T noch unbekannte nicht reduzierende Abkömmlinge vielleicht auch kleinste Mengen von Disacchariden gelangen durch die Pfortader in die Leber Hier erfahren sie je nach Bedarf folgende Schicksale entweder sie kommen z T nach Phosphorylierung als Blutzucker in den Kreislauf oder sie werden zur Energiebefreiung für den eigenen Bedarf oxidiert oder sie werden als Glykogen gespeichert Auch die Nieren können Blutzucker bilden wenn auch in geringerer Menge als die Leber wobei die Herkunft und Bildungsweise noch nicht ganz geklärt sind

Der Blutzucker dessen Aufgabe in der Lieferung von Calorien für sämtliche Körperorgane besteht ist chemisch d Glucopyranose. Er liegt normalerweise zwischen 70 und 120 mg % mit einem gewissen 24stündigen Phythmus der durch ein sehr kompliziertes mehrfaches Regulationssystem mit geringen Schwankungen bedingt vor allem durch die Nahrungsaufnahme konstant erhalten wird.

Folgende Faktoren sind es die hier im Wechselspiel nach dem Prinzip der mehrfachen Sicherung mitwirken:

Erstens hormonale Faktoren (CANNON GRAFE MEYTHALER) Insulin Adrenalin der große Antagonist des Insulins Glucagon das ähnlich wirkt Hypophysenhormone Nebennierenhormone ferner wahrscheinlich Vitamine wie Aneurin Lactoflavin Nicotinsäure und Pantothenensäure das Zentralnervensystem und ein leberautochthoner sogenannter homöostatischer von SOSKIN entdeckter Regulationsmechanismus.

Außerdem wirkt der Blutzucker nach Art einer Kurzschlußreaktion im Pankreas selbst als Hormon (GRAFE MEYTHALER ANDERSON LONG FOA u a) in dem eine Steigerung des Blutzuckers in der Arteria pancreatica duodenalis automatisch eine so starke vermehrte Insulinproduktion auslöst bis er wieder normal geworden ist.

Der Blutzucker in der Arterie liegt normalerweise um etwa 4-8 mg % höher als in der Vene, als Folge des Zuckerverbrauchs in dem jeweilig durchströmten Gewebe. Glucosebelastung und Insulin vergrößern diese sogenannte arteriovenöse Differenz bis zu 58 mg % (SOMOXYI). Erniedrigung des Blutzuckers vermindert sie.

Die Höhe des Blutzuckers steuert andererseits die Tätigkeit des endokrinen Systems und steht damit im Zentrum der gesamten Stoffwechselvorgänge beim D m.

Dauernde intravenöse oder intraperitoneale Glucoseinjektionen bei Patten Katzen und Schweinen (DOHAN LUCKENS LYKE u a) führen durch Dauerhyperglykämie zuerst zu einer gewaltigen Steigerung der Insulinproduktion der  $\beta$  Zellen und wenn sie genügend lange fortgesetzt wird zu deren Erschöpfung mit dem Endresultate eines echten permanenten Pankreasdiabetes mit typischen histologischen Inselveränderungen (degenerativer Granulation Vacuolenbildung usw.) Beobachtungen die auch im Hinblick auf den menschlichen D m von großer Bedeutung sind da sie den Gedanken nahe legen daß auch beim Menschen die Hyperglykämie nicht nur Folge sondern z T auch Ursache von Stoffwechselstörungen ist. Andererseits vermag Verhinderung der Hyperglykämie (durch Adrenalectomie Phlorrhizin Insulin usw.) Inselzellendegeneration und permanenten D m durch hohe Glucosegaben partielle Pankreasectomie und Hypophysenvorderlappenextraktinjektionen zu verhüten.

Hypoglykämien infolge kohlenhydratarmer Kost Hunger (Hungerdiabetes und Unterernährung) bedingen eine Inaktivierung des Inselapparates die sich auch durch abnorm niedrigen Insulingehalt des Pankreas und Herabsetzung der Kohlenhydrattoleranz (CLAUDE BERNARD (1859) CHAMBERS HAIST (dort Lit.) u a) zu erkennen gibt. Das Absinken des Blutzuckers unter die Norm führt automatisch nach Art einer Alarmreaktion zu einer sofortigen vermehrten Adrenalinausschüttung bis das normale Blutzuckerniveau wieder hergestellt ist (CANNON). Gleichzeitig wird auch die Nebennierenrinde zu einer vermehrten Produktion der blutzuckersteigernden 11-Oxysteroiden stimuliert so daß auch von dieser Seite her der Blutzucker wieder in die Höhe getrieben wird. Auch der Hypophysenvorderlappen ist wahrscheinlich an der Blutzuckerregulierung beteiligt (SOMOXYI) sei es auf dem Wege über Wachstumshormone oder über ACTH das adrenocorticotrope Hormon.

Der periphere Zuckerverbrauch ist weitgehend von der Höhe des Blutzuckers abhängig. CRUICKSHANK u SHIVASTAVA hatten das zuerst für den Muskel nachgewiesen später SOSKIN LEVINE auch für den Gesamtorganismus und zwar durch

eine komplizierte Versuchsanordnung, wobei nachgewiesen wurde, daß der Zuckerverbrauch der Organe des diabetischen Organismus wie in der Norm erst bei einem gegenüber dem normalen Organismus um etwa 200 mg % höheren Blutzuckerwert erreicht wird. Aus diesen Ergebnissen sind von klinischer Seite falsche Schlüsse über die Bedeutung des Blutzuckers im menschlichen Dm gezogen worden, in dem Sinn, daß ein erhöhter Blutzucker günstig und deshalb nicht zu bekämpfen sei, weil er die Zuckerverbrennung im Gewebe verbessere.

Die klassische Mikromethode für den Blutzucker stammt von HAGEDORN JENSEN, sie bestimmt aber daneben auch nicht zuckerartige reduzierende Bestandteile des Serums wie Glucuronsäure, Acetaldehyd usw. mit.

RING, HASLEWOOD, STROCKMAN, FRANK, KIRBERGER haben nach KÜHNAU [(Z) 18] dort auch die Literatur] in den letzten Jahren neue auch klinisch anwendbare Methoden zur Bestimmung des wahren Blutzuckers entwickelt. Leider verfüge ich über keine Erfahrungen mit ihnen.

#### d) Die Glucosurie

Überschreitet die Hyperglykämie einen gewissen Schwellenwert, so kommt es zur Glucosurie, dem am längsten bekannten objektiven Symptom der Zuckerkrankheit, dem sie damit auch den Namen gab.

Die Zuckerausscheidungsschwelle schwankt beim normalen Menschen in den Grenzen von 99—228 mg % (CAMPBELL u. Mitarb.). In 80 % der Fälle liegen die Werte zwischen 140 und 160 mg %, mit einem Durchschnitt von etwa 160 mg %. Sehr niedrige Zahlen kommen fast nur beim sogenannten renalen Diabetes vor. Im Alter pflegen die kritischen Schwellenwerte im Laufe der späteren Jahre zu steigen, beim Zuckerkranken oft erhöht über 200 mg %. Der höchste Wert den ich beobachtete, betrug 330 mg %. Fructose und Galaktose haben keine Schwellenwerte.

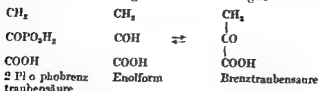
Die Glucosurie kommt durch 2 aufeinander folgende Vorgänge in der Niere zustande: die glomeruläre Filtration (Primärharn) und die tubuläre Rückresorption. Bei der Rückresorption spielen sich Phosphorylierungsprozesse ab, in dem die Glucose durch Hexokinase zu Glucose 6 Phosphat verestert und dann durch die spezifische Glucose 6 Phosphatase sofort wieder dephosphoryliert wird (HESS, DE DUVE sowie LOWELL, GRENSPON u. a.). Bestimmte Glucoside wie Phlorrhizin, Amygdalin, Arbutin, Salicin und neuerdings auch Desoxycorticosteron glucosid verdrängen die in den Tubuli gebildete Glucose 6 Phosphatasebindung, so daß es zu einer Zuckerausscheidung kommt.

Die abnorm hohe Zuckerschwelle von 300 mg % bei älteren Diabetikern und manchen Hypertonikern, die C. V. NOORDEN früher als Nierenabkantung bezeichnete, ist wahrscheinlich durch krankhafte Herabsetzung der glomerulären Filtration bei ungeschädigter Rückresorption bedingt. Experimentell läßt sich durch Diuretika die Zuckerschwelle beeinflussen, das gilt aber nur für Tiere und ist nicht gesetzmäßig.

#### e) Der intermediäre Kohlenhydratstoffwechsel und seine Beziehung zu Fett und Eiweißstoffwechsel

Auf keinem anderen Gebiet der physiologischen Chemie ist in den letzten Jahren besonders in Amerika so intensiv und vielseitig gearbeitet worden wie auf dem Gebiet des intermediären Kohlenstoffwechsels. Und je tiefer man in diese wichtige Materie eindringt, um so komplizierter erwies sie sich. Auch heute noch sind diese Untersuchungen in vollem Flusse und es gilt noch viele Patzfel und Unklarheiten zu klären.

3 Phosphoglycerinsäure und durch Transphosphorylierung durch die Phosphoglycerat mutase die 2 Phosphoglycerinsäure. Der weitere Weg führt irreversibel zu Phosphobrenztraubensäure und von dieser nach Phosphorsäureabspaltung zu Brenztraubensäure selbst wie die folgenden Formeln zeigen



wobei aus ADP ATP wird. Das wirksame Ferment hierbei ist in Gegenwart von Mg oder K die Pyruvat Kinase

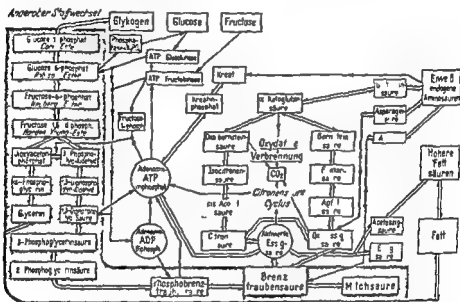


Abb. 5. Der Citronensäurezyklus mit seinen Verbindungen (nach H. KREBS, MARTINUS KREBS u. a.)

Aus der Brenztraubensäure wird schließlich durch die reduzierende Lactikdehydase die 1(+) Milchsäure  $\text{CH}_3\text{—COH—COOH}$ . Der Milchsäuregehalt des Blutes beträgt normalerweise 5—15 mg %, bei CO-Mangel (Herzinsuffizienz) und starker Muskelarbeit bis zu 200 mg %.

Man sollte denken, daß diese sehr einfache Substanz sehr leicht und rasch zu den Endprodukten CO und H<sub>2</sub>O oxydiert wurde. Tatsächlich schlägt aber nun der Organismus den wohl im intermediären Stoffwechsel bemerkenswertesten Umweg ein und zwar zunächst durch Rückoxydation zu Brenztraubensäure und dann über die aktivierte Essigsäure den sogenannten Citronensäurezyklus (H. KREBS, MARTINUS KREBS u. a.). Die obige Abb. 55 gibt davon ein gutes Bild.

Dieser Zyklus, für den KREBS die heute fast allgemein angenommene, zu am weitestgehendsten aufgestellten Theorie aufgestellt hat, umfaßt 9 reversibel ineinandergreifende Glieder: Oxalosuccinsäure, Citronensäure, cis-Aconitinsäure, Isocitronensäure, Oxal-Bernsteinsäure, α-Ketoglutarinsäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Apfelsäure und landet wieder bei der Oxalosuccinsäure. Bei diesem Kreislauf werden 3 Moleküle CO und 10 H abgespalten, wodurch das Ausgangsprodukt Brenztraubensäure vollständig zerstört wird.

Die hierbei sich abspielenden Vorgänge in mindestens 12 Einzelstufen und die dabei wirksamen Fermente sind so kompliziert, daß sie an dieser Stelle nicht geschildert werden können. Vielmehr muß auch in diesem Punkte auf die ausgezeichneten neuesten Darstellungen von K. LANG (Z 1932) und J. KUBICKY (Z 1933) verwiesen werden.

Neben dem bisher geschilderten komplizierten glykolytischen Abbau der Glucose 6-phosphats gibt es aber auch einen direkten oxydativen Weg nach dem schon verschiedentlich erwähnten Prinzip der doppelten Sicherung bei besonders wichtigen intermediären Stoffwechselvorgängen.

Dabei ist noch nicht genügend geklärt, wann und unter welchen Umständen und in welchem Umfange der eine oder der andere Weg vom Organismus bestritten wird.

Diesen zweiten oxydativen Abbau der Hexosen entdeckten in ihrem ersten Abschnitt schon 1933 WARBURG u. MITRUB, CHRISTIAN und GIEZE, indem sie fanden, daß Glucose 6-phosphat in der Hefe unter Mitwirkung der Co-Dehydrogenase II (TINNE) zu 6-Phosphogluconolacton und 6-Phosphogluconsäure oxydiert wird.

Zahlreiche spätere Autoren, vor allem CORI und DICKEYS u. Mitarb. (Lit. bei KUBICKY) deckten dann die weiteren etw. 11 Abbau- und Umbau Stufen auf, die mit Hilfe besonderer Fermente über 6-Phosphogluconsäure, 3-Ketophosphogluconsäure, 6-Isobulosephosphat zur Pentose 6-Ribosephosphat zu d-Glycerinaldehyd 3-phosphat und einem noch nicht gesicherten zwischengedrigen C-Körper führen.

Der Weg des oxydativen Abbaus der C-Körper zu den Endprodukten ist bisher scheinbar noch unbekannt.

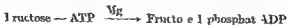
Erwähnt sei noch, daß die der Ribose nahestehende Desoxyribose der Nucleoproteide nicht durch Abbau von Hexosen gebildet werden kann, sondern synthetisch durch Aldolcondensation von Glycerinaldehydphosphat und Aldehyd mit Hilfe der Desoxyribose Aldolase gebildet wird.

Immerhin ist Ribose in Desoxyribose auf dem Umwege über Glycerinaldehydphosphat umwandelbar.

Naheres darüber im Gichtkapitel.

Von den anderen für den Menschen wichtigen Hexosen (Fructose, Mannose, Galaktose) hat die Fructose (Laevulose) auch für den Kliniker ein besonderes Interesse. Schon lange ist ihm bekannt, daß bei fetthaltigen Diätformen die Acidose durch Fructose besser herabgesetzt wird als durch Glucose, und MINKOWSKI stellte schon fest, daß beim Diabetiker Fructose im Gegensatz zu Glucose fast ganz zur Glykogensynthese und Calorienproduktion benutzt wird. Alle späteren Untersuchungen von CORI u. CORI, STUHLFAUTH, WEINSTEIN, ROSE u. a. (Lit. bei KUBICKY (Z)) haben das bestätigt und erweitert. Die normale Leber wandelt Fructose schnell in Glucose um.

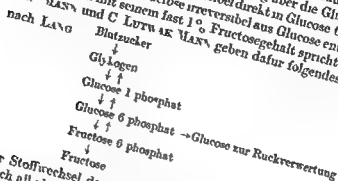
Die Fructose wird nach ihrer Resorption im Darm in Leber, Muskulatur, Gehirn (eventuell auch Niere) durch Fructosekinase bzw. eine unspezifische Hexokinase (Gehirn) phosphoryliert, wobei in Leber und Muskulatur Fructose 1-phosphat im Gehirn Fructose 6-phosphat gebildet wird und zwar irreversibel mit Hilfe der Phosphorsäure des ATP in Gegenwart von Magnesiumsalzen in ähnlicher Weise wie die Glucose nach folgender Gleichung.



Aus letzterer Substanz entsteht mit Hilfe der 1-Phosphofructokinase das Fructose 1,6-Diphosphat und daraus mit Hilfe der Hexosediphosphatase Fructose 6-phosphat + 1-phosphat ebenfalls irreversibel.

# Die Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels

In der Muskulatur ist nur ein glykolytischer Abbau möglich und eine Glykogenbildung aus Fructose nur auf dem Umweg über die Glucose während in Leber und Niere Fructose 6-phosphat reversibel direkt in Glucose 6-phosphat übergehen kann. Umgekehrt kann Fructose irreversibel aus Glucose 6-phosphat entstehen, wofür das menschliche Sperma mit einem fast 1% Fructosegehalt spricht. F. MANN und C. LUTWAK geben dafür folgendes Schema:

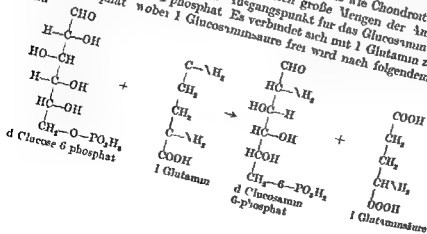


Der Stoffwechsel der Mannose ist insofern sehr einfach, als die d-Mannose zu schwach alkalischer Reaktion sich schon spontan in d-Glucose umlagert und zwar nach Kettenspaltung ein Vorgang, der sich auch im Tierorganismus vielleicht nach intermediärer Phosphorylierung vollzieht.

Die Galaktose in Form des Milchzuckers wird wie die anderen Monosaccharide nach vorausgehender Phosphorylierung sehr rasch resorbiert. Die Toleranz des Menschen für diesen Zucker ist besser als die für Glucose. Auch die Diabetiker vertragen ihn fast völlig zu verwenden. Auch seine antiketogene Wirkung ist größer als die der Glucose. Voraussetzung ist allerdings die funktionelle Intaktheit der Leber, so daß die Galaktosebelastung sich als Leberfunktionsprüfung bewährt hat. Bei Störungen kommt es zu Galaktosämie und Galaktosurie.

Aus Galaktose wird mit Hilfe von ATP in Gegenwart von Magnesiumsalzen und Cystein Galaktose 1-phosphat gebildet. Eine Umnachtung dieser Verbindung in Glucose 1-phosphat vollzieht sich mit Hilfe der Galaktose-4-epimerase (wegen der stattfindenden WALDENschen Umlagerung so genannt) reversibel. Letztere Verbindung wird dann wie schon oben geschildert in Glykogen oder über Glucose 6-phosphat in Glucose umgewandelt.

Erwähnt seien schließlich noch Sulfenwege des Zuckerstoffwechsels nämlich Aminosucker und die Aminosäuren. Bestimmte Glykoproteide des tierischen Organismus wie Chondroitinsulfat, saure Hyaluronsäure, Mucosinsäure enthalten große Mengen der Aminosäure d-Glucosamin und d-Galaktosamin. Ausgangspunkt für das Glucosamin ist wahr scheinlich das d-Glucose 6-phosphat. Es verbindet sich mit 1-Glutamin zu d-Glu cosamin 6-phosphat, wobei 1-Glucosaminsäure frei wird nach folgendem Struk turbild:







# Die Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels

Chemie der Nobelpreisträger ALBRECHT KOSSEL zu mir der ich damals junger Assistent von L. KREHL in Heidelberg war und KOSSEL einmal um Pat. fragte tat mir fast alles machen. Das ist ein sehr wichtiges heuristisches Prinzip das wir unserer Arbeit zugrunde legen sollten. Über diese Antwort war ich damals etwas erstaunt. Heute wo wir wissen daß selbst die Kohlensäure wieder zur Synthese benutzt werden kann ist es klar wie recht damals KOSSEL mit seiner Prophezeiung hatte.

## c) Die Beziehung des Kohlenhydratstoffwechsels zum Fett und Eiweißstoffwechsel

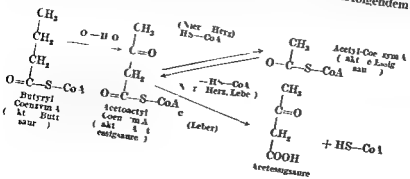
Die Beziehung des Kohlenhydratstoffwechsels zu dem Umsatz der beiden anderen Hauptnahrungstoffe Fett und Eiweiß sind in großen Zügen schon sehr lange bekannt. Schon seit 100 Jahren wissen wir daß aus Kohlenhydraten Fett und Eiweiß entstehen kann man hat auch schon erkannt daß umgekehrt auch Eiweiß in Kohlenhydrat umgewandelt werden kann und hat zum Teil auch schon vermutet daß sogar aus Fett Kohlenhydrate gebildet werden können aber die zum Teil außerordentlich komplizierten Zwischenstufen die diese Umwandlungen durchlaufen müssen und die Fülle der Fermente die dazu nötig sind hat man erst in den letzten Jahrzehnten vor allem durch amerikanische Untersuchungen kennen gelernt und manche Fragen sind noch ungeklärt. Auf diesem Gebiet muß ich mich auf die Darstellung der wichtigsten Vorgänge beschränken und im übrigen wieder auf die großen Zusammenfassungen der letzten Jahre besonders von K. LING (1932) J. KREHL (1930) u. a. verweisen (dort auch umfassende Literaturangaben).

Wie weit diese Darstellungen bis zum Erscheinen dieses Buches noch in allen Punkten zutreffen ist bei der intensiven Arbeit gerade auf diesem Zentralgebiete des intermediären Stoffwechsels schwer zu sagen. Ich werde mich im folgenden bemühen nur solche Ergebnisse zu bringen die heute als gesichert zu betrachten sind.

Was zunächst die Beziehungen zwischen Kohlenhydrat und Fettstoffwechsel angeht so wird die Brücke hier durch die sogenannte aktive Essigsäure Acetyl-Co-Enzym A geschlagen. Dieser wichtige Stoff entsteht sowohl bei dem Abbau von Glykogen und Glucose nach EMBDEN-MEYERHOF als auch bei der von F. KNOOP 1904 entdeckten  $\beta$  Oxydation der Fettsäuren. Die aktive Essigsäure kann reversibel sowohl in Kohlenhydrate als auch in Fettsäuren übergehen.

Bei dem Abbau der gradzahligen höheren Fettsäuren wird unter Oxydation des  $\beta$  C Atoms (dem 2 vor der endständigen Carboxylgruppe) die Gesamtkette jeweils um 2 C Glieder gekürzt bis herunter zu einer Kette von 4 C Atomen. Dazu ist die Mitwirkung des Co Enzyms A nötig das seinerseits als Energieüberträger das Acetylphosphat erfordert. Der auf der letzten Stufe der Oxydation gebildete  $C_4$  Rest ist aktive Buttersäure (Butyryl Coenzym A) die erst in aktive Acetessigsäure und dann in gewöhnliche Acetessigsäure umgewandelt wird nach folgendem Schema

Stufe 49



Die Umwandlung der aktiven Acetessigsäure in Acetessigsäure in der Leber ist irreversibel und wird durch das spezifische Ferment die Acetoacetyl Coenzym A Decarboxylase besorgt.

Die aktive Essigsäure kann dann wieder in den Citronensäurecyclus ein treten und dort wieder oxydativ abgebaut werden oder auch zu aktiver Acetessigsäure mit Hilfe von Coenzym A rückgebildet werden.

Aus jedem Molekül Fettsäure entsteht in der Leber ganz unabhängig von der Kettenlänge 1 Molekül Acetessigsäure. Letztere kann die Leber selbst nicht weiter verwerten, wohl aber die anderen Organe, die sie in aktive Acetessigsäure rückverwandeln und dann in aktive Essigsäure aufspalten. In der Niere geschieht dies durch Coenzym A + ATP im Herzmuskel durch das Succinyl Coenzym A.

Die Kondensation von 2 Molekülen aktiver Essigsäure zu aktiver Acetessigsäure ist der Hauptweg der Acetkörperproduktion im Körper.

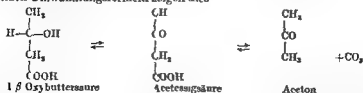
Durch Isotopenversuche von WEINHOUSE u. Mitarb. ist festgestellt, daß die  $C_2$  Reste der bei der  $\beta$  Oxydation entstehenden aktiven Essigsäure zu Acetessigsäure werden können und zwar unter Mitwirkung des Coenzym A. Dieses Ferment vermag auch in Gegenwart von ATP gewöhnliche Essigsäure zu Acetessigsäure aufzubauen. Mit steigender Fettsäurekette nimmt der Anteil der Acetessigsäurebildner  $-\text{CH}_2-\text{CO}$  und  $\text{CH}_2-\text{COOH}$  und damit auch die relative Acetkörperbildung aus aktiver Essigsäure pro Fettsäure zu. Die aus den langen Fettsäureketten entstehenden  $C_2$  Reste können nur beim Nichtdiabetiker zu  $\text{CO}$  oxydiert werden, während sie beim Zuckerkranken ketogen wirken. Die primär gebildete nicht aktive Acetessigsäure vermag weder die Leber des normalen noch des diabetischen Organismus aufzuspalten.

Die intermediär gebildete Acetessigsäure geht sofort in die aktive Form über, die entweder zur aktiven Essigsäure wird oder zum reduktiven Aufbau von Fettsäuren verwandt wird. Nur ein kleiner Teil erscheint nach Abspaltung des Coenzymrestes A normalerweise im Blute, dagegen beim DM ein wechselnd großer, weil der oxydative Abbau der aktiven Essigsäure im Citronensäurecyclus gesperrt und außerdem die Fettsäuresynthese aus aktiver Essigsäure bei dieser Krankheit vermindert ist.

Die Acetessigsäure kann dann auf einem Nebenwege des Fettstoffwechsels entweder zu 1  $\beta$  Oxybuttersäure hydriert oder reversibel zu Aceton decarboxyliert werden. Dieser letztere Vorgang zeigt, daß das so gebildete Aceton nicht wie früher allgemein angenommen wurde ein reines nicht weiter verwandelbares Abfallprodukt ist, sondern vom Organismus zu neuen Synthesen benutzt werden kann.

Bewiesen wurde das durch Isotopenversuche von KOHLER u. Mitarb. u. s. in denen radioaktives  $\text{CO}$  sowohl in der Leber als auch in anderen Organen Aceton zu radioaktiver Acetessigsäure aufbaute.

Die folgenden Umwandlungsschemata zeigen dies:



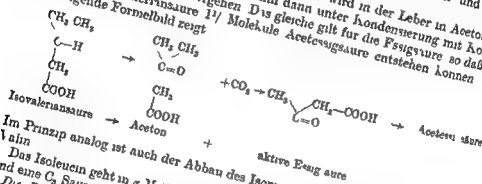
Den Abbau der Acetessigsäure zu Aceton besorgt die Acetessigsäurecarboxylase, die nur in Gegenwart von Biotin oder deren Derivaten als Coenzym wirksam ist.

Das Aceton selbst wird entweder ausgeatmet oder rückläufig carboxyliert zu Acetessigsäure oder zu  $\text{CO}$  und Essigsäure abgebaut. Letztere Säure kann dann

# Die Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels

wieder in ihre aktive Form (aktive Essigsäure) übergehen und zur Synthese von Glykogen Aminosäuren Fettsäuren Harnstoff und Harn verwendet werden. Der Abbau von Aceton zu Kohlensäure und Essigsäure verläuft unter intermediärer Bildung des Esters Propandiol 1-phosphat. Mit Hilfe des sogenannten BARANOWSKI Ferments ist auch eine Oxydierung zu Brenztraubensäure bzw. Milchsäure mit allen deren Bildungswegen (Glykogen usw.) möglich wie auch Isotopenversuche bewiesen haben.

Der Abbau der ungeradzähligen Fettsäuren geschieht auch auf dem Wege der  $\beta$ -Oxydation, führt aber nicht zur 4-gliedrigen Buttersäure und Acetessigsäure sondern zur 3-gliedrigen Propionsäure. Diese ist kein Ketonkörperbildner sondern wird auf dem Wege des Citronensäurecyclus zu Glykogen umgewandelt. Sondern Verbindung von Fett und Kohlenstoffwechsel hergestellt wird. Der Abbau verzweigter Fettsäuren enthalten in gewissen Nahrungsmitteln z.B. Butter und der Abbau gewisser Aminosäuren (Leucin, Isoleucin und Valin) schlägt einen anderen Weg ein als den des geradzähligen. Isoleucin und Valin Isovaleriansäure die Ketsäure des Leucins wird in der Leber in Aceton und Essigsäure gespalten. Das Aceton kann dann unter Kondensierung mit Kohlen-säure in Acetessigsäure übergehen. Dies gleiche gilt für die Essigsäure so daß aus 1 Molekul Isovaleriansäure 1/2 Molekule Acetessigsäure entstehen können wie das folgende Formelbild zeigt:



Im Prinzip analog ist auch der Abbau des Isopropylrestes der Isobuttersäure aus Valin. Das Isoleucin geht in  $\alpha$ -Methylbuttersäure über die bei ihrem Abbau Essigsäure und eine  $\text{C}_2$ -Säure die über Brenztraubensäure zu Glykogen werden kann liefert.

Die Fettsäurebildung aus Kohlenhydraten ist schon seit 1875 durch SCURFF PAVY bekannt und sicher bewiesen. Im Rattenorganismus können normalerweise wie v. STREETER u. BOYER zeigten 30—50% der aufgenommenen Kohlenstoffe in Fettsäuren übergehen. In vitro geht bei Verwendung von Leberschnitten markierte Glucose zu 10—16% in 24 Std. in markiertes Fett über (CHAIKOFF u. VITARH). Bei Verwendung anderer Organe ist der Betrag geringer aber für alle Organe auch Gehirn und vor allem Fettgewebe sicher bewiesen.

Der Drehpunkt bei der Umwandlung von Kohlenstoff in Fettsäuren ist wie schon früher erwähnt die aktive Essigsäure die beiden gemeinsam ist. Die Fettsäuren der aus Kohlenstoff gebildeten aktiven Essigsäure können durch Umkehr der KROORSchen  $\beta$ -Oxydation der Fettsäuren aufgebaut werden. Die dazu nötige Energie liefert der oxydative Abbau von Kohlenstoff. Wirksamste Fettsäurebildner sind die Vorstufen der aktiven Essigsäure vor allem Milch- und Brenztraubensäure 30% der zugeführten radioaktiven Milchsäure wird bei hungernden Ratten in den Fettsäuren von Leber und Muskel wiedergefunden. Bei Brenztraubensäurefütterung sind es etwa 25%.

Zwischenstufe ist stets die aktive Essigsäure. Acetessigsäure kann dazu nicht verwandt werden. Bei der Umwandlung von Kohlenstoff in Fettsäure ist das Insulin entscheidend beteiligt. Bei dem Zuckerabbau auf der Essigsäurestufe von der Oxydation auf die dann es den Zuckerabbau auf der Essigsäurestufe von der Oxydation auf die

reduktive Fettsäuresynthese umschaltet (J KÖHNAU 7 S 64) Die Fähigkeit der Leber von pankreas bzw alloxandiabetischen Tieren markiertes Acetat in Fettsäuren einzubauen ist gegenüber normalen Tieren erheblich vermindert Sie wird durch Insulin normalisiert beim nicht diabetischen Tier über die Norm gesteigert Die Fettbildung aus Kh wird beim pankreasdiabetischen Tiere merk würdigerweise auch durch Fructose begünstigt so daß hier Fructose wie Insulin wirkt während in vitro sowohl Insulin wie Fructosezusatz zu diabetischen Lebern unwirksam ist auch kann Fructose von den diabetischen Leber nicht in Fett umgewandelt werden obwohl sie dort normal oxydiert wird

Der Antagonist des Insulins bei der Fettbildung aus Kh ist der Hypophysen vorderlappen Die Herabsetzung dieser Umwandlung nach Pankreatektomie unter bleibt nach Exstirpation sowohl von Hypophyse als auch von Nebennieren ACTH wirkt hinsichtlich der Lipogenese wie Pankreatektomie Hinsichtlich der Fettbildung aus Kh wirkt protrahierter Hunger wie Insulinmangel was wohl damit zusammenhängt daß im protrahierten Hunger die Insulinbildung stark herabgesetzt ist

Auf diese Weise kann es zum sogenannten Hungerdiabetes kommen Dabei ist vielleicht auch ein Ausfall der Energieproduktion im Citronensäurecyclus oder ein Schwinden der für die Fettbildung aus Zucker notwendigen Enzyme beteiligt

Aktive Essigsäure scheint auch für die Bildung des Steroidrings erforderlich zu sein Jedenfalls findet sich der Kohlenstoff von radioaktiv markiertem Acetat Aceton und Acetonacetat sowohl im Cholesterin wie in dem 17 Oxy corticosteron den der Nebennieren wieder

Während beim diabetischen Tiere die Fettsäuresynthese leidet gilt für die Cholesterinsynthese aus Essigsäure und Kohlenhydraten das Gegenteil wie auch die klinischen Erfahrungen zeigen daß gerade der schwere unkomensierte D m durch hohe Blutcholesterinwerte charakterisiert ist

Eine Kh Bildung aus Fettsäuren wurde zuerst von ■ GRAFE u CH WOLF 1912 auf Grund von Untersuchungen bei ganz besonders schweren Diabetikern behauptet Die Zuckerproduktionen während längerer Perioden waren so enorm groß daß sie weder aus den Kohlenhydraten noch aus den Eiweißkörpern der Nahrung allein stammen konnten

GRAFE u WOLF schrieben damals Die Werte D N (normal 28) lagen in längeren Perioden über 50 so daß nach unseren bisherigen Vorstellungen eine Zuckerbildung aus Fett angenommen werden muß Die Berechnung auf Grund der LANDERBORGschen Anschauungen führt zu dem gleichen Schlusse (Lit bei GRAFE u WOLF) Diese wie wir heute scheint besonders wichtigen Untersuchungen gemeten sehr bald in Vergessenheit und erst 11 Jahre später behauptete 1923 GEELMUYDEN auf Grund chemischer Erwägungen und 1927 C v NOORDEY u S ISAAC sowie MACLEOD von neuem daß aus Fettsäuren Kh werden kann

CHAIKOFF und WEBER fanden 1928 beim hungernden maximal diabetischen Hund so große Zuckerausscheidungen nach Epinephrininjektionen daß weder die kleinen Kh Vorräte des Körpers noch das umgesetzte Eiweiß die Quelle zu sein schienen CHAMBERS (unter LUSK) behauptete dann bei einer Nachprüfung daß nicht notwendig eine Neubildung von Zucker aus Fett vorlag da es sich wahr scheinlich um eine nachtragliche Ausscheidung vorher retinierten Zuckers handelte

THANNHAUSER (1927) und G LUSK (1923) bestritten energisch eine Zuckerbildung aus Fett Neuere Versuche mit Organextrakten von J KÖHNAU und mit Perfusionen sprachen dann doch wieder für eine Kh Synthese aus Fett Eine sichere einwandfreie Entscheidung brachten erst die modernen Isotopenversuche mit der Feststellung daß ein Aufbau von Glucose aus Fettsäuren im wesentlichen nur über den Citronensäurecyclus als durch Kondensation der den Fettsäuren entstammenden  $C_2$  Peste mit Oxallessigsäure möglich ist und daß in

## Die Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels

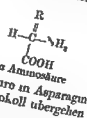
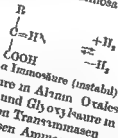
diesem Falle 2 der 6 C Atome der Glucose aus Fettsäuren hervorgehen können (J. K. H. V. 7 S. 66) da ein kleiner Teil des Letztzuckerkohlenstoffs über Acetessigsäure und Aceton in Brenztraubensäure und Milchsäure übergeht. Wichtiger noch ist daß marierter Kohlenstoff von Fettsäuren C Atomen von Glucose bzw. Glykogen wiederfindet. Der Umbau von Fettsäuren in Glucose erfolgt anscheinend praktisch nur über die C Peste der aktiven Essigsäure.

Der Umbau kann allerdings möglicherweise auch über Aceton erfolgen. Daß der Glyceranteil von Fetten und Phosphatiden im Organismus in K<sub>h</sub> übergeht ist schon lange bekannt. Markiertes Glycerin von Neutralfett einer Fettmahlzeit findet sich schon eine Stunde nach Aufnahme im Blutserum und im Leberglykogen wieder.

Die aktive Essigsäure ist in jedem Fall die Zwischenstation die sowohl bei der Letztbildung aus K<sub>h</sub> wie umgekehrt bei der K<sub>h</sub> Bildung aus Fettsäuren passiert werden muß. Beim Phlorrhizindibetes wird aber wie Isotopenversuche beweisen der normale Abbau Brenztraubensäure → aktive Essigsäure → aktiver Essigsäure über den Citronensäurecyclus gehemmt so daß es zur Acetessigsäure und Fettsäurebildung kommt.

In der vollständigen Oxidation der Fettsäuren zu CO<sub>2</sub> und H<sub>2</sub>O geschieht durch ein kompliziertes Fermentenzsystem (Multienzyme Cyclophorase) in Leber und Niere nur dann wenn Glieder des Citronensäurecyclus mit verbrannt werden. Ganz richtig formuliert schon Anfang des Jahrhunderts L. PRÜGGER: Die Letztverbrennen im Feuer der Kohlenhydrate ROSFELD hat dann diesen Satz 1920 übernommen und irrtümlich wird er seit Jahrzehnten als Autor dieses Satzes bezeichnet.

Die Acidose im Hunger und im schweren D in gleichviel welcher Genese entsteht sich weil ein K<sub>h</sub> Abbau über den Citronensäurecyclus oder wenigstens einzelne seiner Glieder wegen Mangel dieses Nährstoffes nicht erfolgen kann. Antiketonen wirken Brenztraubensäure, Milchsäure sowie die entsprechenden Aminosäuren Asparagin und Glutaminsäure. Die antiketonogene Wichtigkeit des Tricarbonsäurecyclus geht auch aus dem niedrigen Gehalte dieser Säuren im diabetischen Organismus hervor. Was nun die Beziehung zwischen Kohlenhydrat und Eiweißstoffwechsel betrifft so konnte hierüber erst Klarheit geschaffen werden als um die Wende des Jahrhunderts durch die klassischen Untersuchungen von PAUL FISCHEK mit seinen Schülern das Eiweißproblem zu einem Aminosäurenproblem geordnet war. Die Intermediärprodukte des K<sub>h</sub> Stoffwechsels in Gestalt von α Ketonensäuren kommen jederzeit bei Bedarf durch Ammierung zu Aminosäuren werden wie folgende Gleichungen zeigen.



So können reversibel Brenztraubensäure in Asparagin, Oxalessäure in Asparagin, α Glutarsäure in Glutaminsäure und Glyoxylsäure in Glykoll übergehen. Die Überführung geschieht mit Hilfe von Transaminasen. Die Glutaminsäure besitzt unter diesen Aminosäuren eine Sonderstellung insofern als auch andere Aminosäuren wie Histidin, Prolin und Threonin auf dem Umweg über Glutaminsäure in die sie übergehen können sich auf diese Weise indirekt am K<sub>h</sub> Stoffwechsel beteiligen. Das gleiche gilt für Serin und Tryptophan und Arginin. Alkohol. Ferner sind glykoplatisch Isoleucin, Lysin, Tryptophan und Arginin.

Für andere Aminosäuren wie Methionin, Leucin, Phenylalanin und Tyrosin gut dies nicht. Sie haben vielmehr ketoplastischen Effekt d. h. sie sind Ketokörper bildner Phenylalanin und Tyrosin sind so wohl als Ketoplastisch wobei aller dings der ketoplastische Charakter überwiegt. Das verschiedene Verhalten der verschiedenen Aminosäuren ist schon lange aus Untersuchungen beim Dm sei es bei der experimentellen Form der Tiere (Pankreas bzw. Phorhizindiabetes) oder bei der geminnenen Form des Menschen wohl bekannt aber die Kenntnis der Umwandlungen im einzelnen ist erst ein Produkt der Forschungen der letzten Jahre.

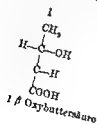
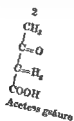
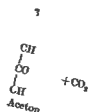
Heute erscheint es uns bei der Perversität fast aller dieser Vorgänge fast selbstverständlich daß nicht nur Kk in Eiweiß sondern umgekehrt auch Eiweiß in Zucker übergehen kann aber vor 60 Jahren war das ein sehr umkämpftes Problem als der große Physiologe EDUARD PFLUGER sich mit aller seiner großen Autorität und Leidenschaft gegen die Anschauung daß Zucker aus Eiweiß entstehen konnte wandte (siehe PFLUGER Glykogen 1904) dort auch Literatur und eigene Versuche). Erst die eindrucksvollen und beweiskräftigen vielfach variierten Untersuchungen von LUNJE (Lat bei PFLUGER) an diabetischen Tieren und Menschen konnten ihn schließlich überzeugen daß er unrecht hatte. Überhaupt hat der Dm außer ordentlich viel zur Kenntnis der Wechselwirkungen zwischen Zucker und Eiweiß stoffwechsel beigetragen.

Die A-Bilanz ist beim Dm gleich weicher Genese in der Regel negativ. Der Wert des Blutes kann dadurch in sehr schweren Fällen erhöht werden. Die Eiweißsynthese aus Aminosäuren leidet da sie Energieerfordern verlangt die aber aus Mangel an den dazu notwendigen Kk nicht zur Verfügung steht. Alle diese Fehlleistungen werden durch Insulin ganz oder weitgehend beseitigt. Aus Aminosäuren wird wieder Organeweiß wie vor allem Isotopenversuche mit radioaktiv markierten Aminosäuren zeigen. Dementsprechend sinkt auch der Aminosäuregehalt des Blutplasmas unter Umständen bis unter die Norm.

Die großen Gegenspieler des Insulins auf diesem Gebiet sind die Produkte der Nebennierenrinde. Diese 11 Oxyesterole genannt insbesondere das Cortison befördern den Eiweißabbau vermehren dadurch die N-Ausscheidung im Harn und begünstigen die Synthese von Kk aus den Ketosäuren die nach Desaminierung der entsprechenden Aminosäuren entstehen. Ein großer Teil der Glukoneogenese beruht auf ihnen.

### η) Die Ketose

Im vorigen Abschnitt wurde die Entstehung und physiologische Chemie der Ketokörper kurz geschildert. Dieser Abschnitt gilt der Pathophysiologie dieser wichtigen Substanzen. Es handelt sich wie schon oben erwähnt um 3 Körper die 1 β Oxybuttersäure, die Acetessigsäure und das Aceton. Ihre Formeln und Umwandlungen sind folgende:


 $\rightleftharpoons$ 

 $\rightleftharpoons$ 


# Die Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels

Sie sind schon lange bekannt, neu ist daß nicht nur der Prozeß von I zu 2, reversibel ist, sondern auch der von 2 zu 3, so daß Aceton nicht nur ein Abfallprodukt des Fettstoffwechsels ist, sondern auch rückwärts zu Synthesen benutzt werden kann.

Während Aceton chemisch neutral ist, sind  $\beta$  Oxybuttersäure und Acetessigsäure Säuren. Im normalen Organismus treten sie nur flüchtig auf und sind nur durch besondere Methoden faßbar, dagegen haufen sie sich im Organismus der Zuckerkranken zu oft sehr erheblichen Beträgen von Hunderten von Gramm an, so daß sie durch besondere Proben (Eisenchloridreaktion von C. GERARDT, Nitroprussidnatriumprobe von LEGAL und ihre Modifikation von POTTER) sowie die LEBESCHE Chloroformprobe leicht nachgewiesen werden können. Ihre Anhsung ist die Acidose, ein Name, den B. NAUNY prägte. Sie tritt in leichter Form im Hunger in mehr oder weniger starker Form bis zum tödlichen Koma beim D. m. auf.

In kleinen Mengen von 1—2,5 mg % finden sich Ketokörper schon normalerweis im Blut, nach Fettbelastung steigen sie vorübergehend auf 5—6 mg % an (CRAS-SOURIS u. a.) beim Zuckerkranken aber auf 200 mg % und mehr.

Ein Maß für die Acidose ist die Acidität des Harnes bzw. seines titrimetrisch bestimmbar. Ammoniakgehaltes. Zur Verhütung von Säureschaden werden in ster. Linsen vom Organismus die Alkalireserven herangezogen, daneben aber auch s bei der Desaminierung der Aminosäuren freierwerden. Ammoniak, ferner Verbindungen nach Freisetzungen mit Alkali, das aus seinen kohlensäuren Verbindungen nach Freisetzen von  $\text{H}_2\text{CO}_3$  entsteht. Auf diese Weise sucht der Organismus die für normalen Ablauf seiner Stoffwechselvorgänge entscheidenden  $\text{H}^+$  Ionenkonzentration von  $\text{pH}$  7,35—7,40 festzuhalten. Gelingt dies so ist die Acidose kompensiert, gelingt dies aber nicht, was glücklicherweise nur sehr selten und nur im schwersten Koma vorkommt, und dann so gut wie immer tödlich wirkt (CUTLER u. JOYAS EXPRESS u. a.) so spricht man von dekompensierter Acidose.

Zur Kompensation trägt auch ein ausgezeichnetes Puffersystem in Gestalt der Serumweißkörper (7—9%) und das Hämoglobin (18%) bei. Unter Alkalreserve wird die Menge Alkali verstanden, welche die im Organismus auftretenden Säuren vor allem die Kohlensäure abzusättigen vermag. Diese wichtigste anorganische Säure, die Kohlensäure, steht zu ihren Na-Salzen im Blute in dem konstanten Verhältnis:



Ist das Natriumsalz in genügender Menge vorhanden, so ist die normale Konzentration der  $\text{H}^+$  Ionenkonzentration gewährleistet.

Normalerweise finden sich bei einer mittleren  $\text{CO}_2$  Menge von etwa 40 mm Hg 3 Vol. % freie  $\text{CO}_2$  und 50—60% als Bicarbonat gebundene  $\text{CO}_2$  im Blutplasma.

Mit der Zunahme saurer Valenzen vor allem einer Anhäufung von  $\beta$  Oxybuttersäure und Acetessigsäure sinkt durch Ausbreitung die Menge der gebundenen Kohlensäure ab, so daß im Koma Werte von um 10—15 Vol. % erreicht werden können.

Die Alkalreserve kann nach VAN SLYKE durch Titration des Bicarbonats im Blute bestimmt werden. Einfacher ist die Bestimmung der alveolaren  $\text{CO}_2$  Spannung in der Alveolarluft, die gleichen Wert wie das arterielle Lungenblut hat und dadurch in direkter Beziehung zur Alkalreserve steht. HALDAVE u. PRISTLEY sowie HALDANE u. POTTSOW haben dafür relativ einfache Zwecke vereinfacht hat. Mitarbeiter FERERS noch weiter für klinische Zwecke vereinfacht hat. Normalerweise beträgt die alveolare  $\text{CO}_2$  Spannung 30—40 mm Hg im Koma können die Werte bis 10 mm Hg absinken (Hypokapnie). Aus  $\text{CO}_2$  Spannung und

prozentualen CO Volumen des Blutes kann nach HENDERSEN u. HASSELBALCH auch die H Ionenkonzentration des Blutes berechnet werden

VAN SLYKE hat über die Beziehung zwischen Alkalireserve, alveolaren Kohlen-saurespannung und Harnacidität folgende gut übersichtliche Tabelle 78 angegeben

Tabelle 78 Die Beziehungen zwischen Alkalireserve, alveolaren Kohlen-saurespannung und Harnacidität (nach VAN SLYKE)

Alveolares CO <sub>2</sub> Volumen	Alkalireserve	pH	pCO <sub>2</sub>	pO <sub>2</sub>	pH <sub>a</sub>	pH <sub>v</sub>	pH <sub>t</sub>	pH <sub>s</sub>	pH <sub>u</sub>	pH <sub>f</sub>	pH <sub>g</sub>	pH <sub>h</sub>	pH <sub>i</sub>	pH <sub>j</sub>	pH <sub>k</sub>	pH <sub>l</sub>	pH <sub>m</sub>	pH <sub>n</sub>	pH <sub>o</sub>	pH <sub>p</sub>	pH <sub>q</sub>	pH <sub>r</sub>	pH <sub>s</sub>	pH <sub>t</sub>	pH <sub>u</sub>	pH <sub>v</sub>	pH <sub>w</sub>	pH <sub>x</sub>	pH <sub>y</sub>	pH <sub>z</sub>	pH <sub>aa</sub>	pH <sub>ab</sub>	pH <sub>ac</sub>	pH <sub>ad</sub>	pH <sub>ae</sub>	pH <sub>af</sub>	pH <sub>ag</sub>	pH <sub>ah</sub>	pH <sub>ai</sub>	pH <sub>aj</sub>	pH <sub>ak</sub>	pH <sub>al</sub>	pH <sub>am</sub>	pH <sub>an</sub>	pH <sub>ao</sub>	pH <sub>ap</sub>	pH <sub>aq</sub>	pH <sub>ar</sub>	pH <sub>as</sub>	pH <sub>at</sub>	pH <sub>au</sub>	pH <sub>av</sub>	pH <sub>aw</sub>	pH <sub>ax</sub>	pH <sub>ay</sub>	pH <sub>az</sub>	pH <sub>ba</sub>	pH <sub>bb</sub>	pH <sub>bc</sub>	pH <sub>bd</sub>	pH <sub>be</sub>	pH <sub>bf</sub>	pH <sub>bg</sub>	pH <sub>bh</sub>	pH <sub>bi</sub>	pH <sub>bj</sub>	pH <sub>bk</sub>	pH <sub>bl</sub>	pH <sub>bm</sub>	pH <sub>bn</sub>	pH <sub>bo</sub>	pH <sub>bp</sub>	pH <sub>bq</sub>	pH <sub>br</sub>	pH <sub>bs</sub>	pH <sub>bt</sub>	pH <sub>bu</sub>	pH <sub>bv</sub>	pH <sub>bw</sub>	pH <sub>bx</sub>	pH <sub>by</sub>	pH <sub>bz</sub>	pH <sub>ca</sub>	pH <sub>cb</sub>	pH <sub>cc</sub>	pH <sub>cd</sub>	pH <sub>ce</sub>	pH <sub>cf</sub>	pH <sub>cg</sub>	pH <sub>ch</sub>	pH <sub>ci</sub>	pH <sub>cj</sub>	pH <sub>ck</sub>	pH <sub>cl</sub>	pH <sub>cm</sub>	pH <sub>cn</sub>	pH <sub>co</sub>	pH <sub>cip</sub>	pH <sub>ciqu</sub>	pH <sub>cira</sub>	pH <sub>cirb</sub>	pH <sub>circ</sub>	pH <sub>cird</sub>	pH <sub>cire</sub>	pH <sub>cirf</sub>	pH <sub>cirg</sub>	pH <sub>cirh</sub>	pH <sub>ciri</sub>	pH <sub>cirj</sub>	pH <sub>cirk</sub>	pH <sub>cirl</sub>	pH <sub>cirm</sub>	pH <sub>cirn</sub>	pH <sub>ciro</sub>	pH <sub>cirp</sub>	pH <sub>cirq</sub>	pH <sub>cirr</sub>	pH <sub>cirs</sub>	pH <sub>cirt</sub>	pH <sub>ciru</sub>	pH <sub>cirv</sub>	pH <sub>cirw</sub>	pH <sub>cirx</sub>	pH <sub>ciry</sub>	pH <sub>cirz</sub>	pH <sub>da</sub>	pH <sub>db</sub>	pH <sub>dc</sub>	pH <sub>dd</sub>	pH <sub>de</sub>	pH <sub>df</sub>	pH <sub>dg</sub>	pH <sub>dh</sub>	pH <sub>di</sub>	pH <sub>dj</sub>	pH <sub>dk</sub>	pH <sub>dl</sub>	pH <sub>dm</sub>	pH <sub>dn</sub>	pH <sub>do</sub>	pH <sub>dip</sub>	pH <sub>diqu</sub>	pH <sub>dira</sub>	pH <sub>dirb</sub>	pH <sub>dirc</sub>	pH <sub>dird</sub>	pH <sub>dire</sub>	pH <sub>dirf</sub>	pH <sub>dirg</sub>	pH <sub>dirh</sub>	pH <sub>diri</sub>	pH <sub>dirj</sub>	pH <sub>dirk</sub>	pH <sub>dirl</sub>	pH <sub>dir</sub>	pH <sub>dirm</sub>	pH <sub>dirn</sub>	pH <sub>diro</sub>	pH <sub>dirp</sub>	pH <sub>dirq</sub>	pH <sub>dirr</sub>	pH <sub>dirs</sub>	pH <sub>diru</sub>	pH <sub>dirv</sub>	pH <sub>dirw</sub>	pH <sub>dirx</sub>	pH <sub>diry</sub>	pH <sub>dirz</sub>	pH <sub>ea</sub>	pH <sub>eb</sub>	pH <sub>ec</sub>	pH <sub>ed</sub>	pH <sub>ee</sub>	pH <sub>ef</sub>	pH <sub>eg</sub>	pH <sub>eh</sub>	pH <sub>ei</sub>	pH <sub>ej</sub>	pH <sub>ek</sub>	pH <sub>el</sub>	pH <sub>em</sub>	pH <sub>en</sub>	pH <sub>eo</sub>	pH <sub>eip</sub>	pH <sub>eiqu</sub>	pH <sub>eira</sub>	pH <sub>eirb</sub>	pH <sub>eirc</sub>	pH <sub>eird</sub>	pH <sub>eire</sub>	pH <sub>eirf</sub>	pH <sub>eirg</sub>	pH <sub>eirh</sub>	pH <sub>eiri</sub>	pH <sub>eirj</sub>	pH <sub>eirk</sub>	pH <sub>eirl</sub>	pH <sub>eirm</sub>	pH <sub>eirn</sub>	pH <sub>eiro</sub>	pH <sub>eirp</sub>	pH <sub>eirq</sub>	pH <sub>eirr</sub>	pH <sub>eirs</sub>	pH <sub>eirt</sub>	pH <sub>eiru</sub>	pH <sub>eirv</sub>	pH <sub>eirw</sub>	pH <sub>eirx</sub>	pH <sub>eiry</sub>	pH <sub>eirz</sub>	pH <sub>fa</sub>	pH <sub>fb</sub>	pH <sub>fc</sub>	pH <sub>fd</sub>	pH <sub>fe</sub>	pH <sub>ff</sub>	pH <sub>fg</sub>	pH <sub>fh</sub>	pH <sub>fi</sub>	pH <sub>fj</sub>	pH <sub>fk</sub>	pH <sub>fl</sub>	pH <sub>fm</sub>	pH <sub>fn</sub>	pH <sub>fo</sub>	pH <sub>fip</sub>	pH <sub>fiqu</sub>	pH <sub>fira</sub>	pH <sub>firb</sub>	pH <sub>firc</sub>	pH <sub>fird</sub>	pH <sub>fire</sub>	pH <sub>firf</sub>	pH <sub>firg</sub>	pH <sub>firh</sub>	pH <sub>firi</sub>	pH <sub>firj</sub>	pH <sub>firk</sub>	pH <sub>firl</sub>	pH <sub>firm</sub>	pH <sub>firn</sub>	pH <sub>firo</sub>	pH <sub>firp</sub>	pH <sub>firq</sub>	pH <sub>firr</sub>	pH <sub>firs</sub>	pH <sub>firt</sub>	pH <sub>firu</sub>	pH <sub>firv</sub>	pH <sub>firw</sub>	pH <sub>firx</sub>	pH <sub>firy</sub>	pH <sub>firz</sub>	pH <sub>ga</sub>	pH <sub>gb</sub>	pH <sub>gc</sub>	pH <sub>gd</sub>	pH <sub>ge</sub>	pH <sub>gf</sub>	pH <sub>gg</sub>	pH <sub>gh</sub>	pH <sub>gi</sub>	pH <sub>gj</sub>	pH <sub>gk</sub>	pH <sub>gl</sub>	pH <sub>gm</sub>	pH <sub>gn</sub>	pH <sub>go</sub>	pH <sub>gip</sub>	pH <sub>giqu</sub>	pH <sub>gira</sub>	pH <sub>girb</sub>	pH <sub>girc</sub>	pH <sub>gird</sub>	pH <sub>gire</sub>	pH <sub>girf</sub>	pH <sub>girg</sub>	pH <sub>girh</sub>	pH <sub>giri</sub>	pH <sub>girj</sub>	pH <sub>girk</sub>	pH <sub>girl</sub>	pH <sub>girm</sub>	pH <sub>girn</sub>	pH <sub>giro</sub>	pH <sub>girp</sub>	pH <sub>girq</sub>	pH <sub>girr</sub>	pH <sub>girs</sub>	pH <sub>girt</sub>	pH <sub>giru</sub>	pH <sub>girv</sub>	pH <sub>girw</sub>	pH <sub>girx</sub>	pH <sub>giry</sub>	pH <sub>girz</sub>	pH <sub>ha</sub>	pH <sub>hb</sub>	pH <sub>hc</sub>	pH <sub>hd</sub>	pH <sub>he</sub>	pH <sub>hf</sub>	pH <sub>hg</sub>	pH <sub>hh</sub>	pH <sub>hi</sub>	pH <sub>hj</sub>	pH <sub>hk</sub>	pH <sub>hl</sub>	pH <sub>hm</sub>	pH <sub>hn</sub>	pH <sub>ho</sub>	pH <sub>hip</sub>	pH <sub>hiqu</sub>	pH <sub>hira</sub>	pH <sub>hirb</sub>	pH <sub>hirc</sub>	pH <sub>hird</sub>	pH <sub>hire</sub>	pH <sub>hirf</sub>	pH <sub>hirg</sub>	pH <sub>hirh</sub>	pH <sub>hiri</sub>	pH <sub>hirj</sub>	pH <sub>hirk</sub>	pH <sub>hirl</sub>	pH <sub>hirm</sub>	pH <sub>hirn</sub>	pH <sub>hiro</sub>	pH <sub>hirp</sub>	pH <sub>hirq</sub>	pH <sub>hirr</sub>	pH <sub>hirs</sub>	pH <sub>hirt</sub>	pH <sub>hiru</sub>	pH <sub>hirv</sub>	pH <sub>hirw</sub>	pH <sub>hirx</sub>	pH <sub>hiry</sub>	pH <sub>hirz</sub>	pH <sub>ia</sub>	pH <sub>ib</sub>	pH <sub>ic</sub>	pH <sub>id</sub>	pH <sub>ie</sub>	pH <sub>if</sub>	pH <sub>ig</sub>	pH <sub>ih</sub>	pH <sub>ii</sub>	pH <sub>ij</sub>	pH <sub>ik</sub>	pH <sub>il</sub>	pH <sub>im</sub>	pH <sub>in</sub>	pH <sub>io</sub>	pH <sub>iip</sub>	pH <sub>iiqu</sub>	pH <sub>iira</sub>	pH <sub>iirb</sub>	pH <sub>iirc</sub>	pH <sub>iird</sub>	pH <sub>iire</sub>	pH <sub>iirf</sub>	pH <sub>iirg</sub>	pH <sub>iirh</sub>	pH <sub>iiri</sub>	pH <sub>iirj</sub>	pH <sub>iirk</sub>	pH <sub>iirl</sub>	pH <sub>iirm</sub>	pH <sub>iirn</sub>	pH <sub>iiro</sub>	pH <sub>iirp</sub>	pH <sub>iirq</sub>	pH <sub>iirr</sub>	pH <sub>iirs</sub>	pH <sub>iirt</sub>	pH <sub>iiru</sub>	pH <sub>iirv</sub>	pH <sub>iirw</sub>	pH <sub>iirx</sub>	pH <sub>iiry</sub>	pH <sub>iirz</sub>	pH <sub>ja</sub>	pH <sub>jb</sub>	pH <sub>jc</sub>	pH <sub>jd</sub>	pH <sub>je</sub>	pH <sub>jf</sub>	pH <sub>jg</sub>	pH <sub>jh</sub>	pH <sub>ji</sub>	pH <sub>jj</sub>	pH <sub>jk</sub>	pH <sub>jl</sub>	pH <sub>jm</sub>	pH <sub>jn</sub>	pH <sub>jo</sub>	pH <sub>jip</sub>	pH <sub>jiqu</sub>	pH <sub>jira</sub>	pH <sub>jirb</sub>	pH <sub>jirc</sub>	pH <sub>jird</sub>	pH <sub>jire</sub>	pH <sub>jirf</sub>	pH <sub>jirg</sub>	pH <sub>jirh</sub>	pH <sub>jiri</sub>	pH <sub>jirj</sub>	pH <sub>jirk</sub>	pH <sub>jirl</sub>	pH <sub>jirm</sub>	pH <sub>jirn</sub>	pH <sub>jiro</sub>	pH <sub>jirp</sub>	pH <sub>jirq</sub>	pH <sub>jirr</sub>	pH <sub>jirs</sub>	pH <sub>jirt</sub>	pH <sub>jiru</sub>	pH <sub>jirv</sub>	pH <sub>jirw</sub>	pH <sub>jirx</sub>	pH <sub>jiry</sub>	pH <sub>jirz</sub>	pH <sub>ka</sub>	pH <sub>kb</sub>	pH <sub>kc</sub>	pH <sub>kd</sub>	pH <sub>ke</sub>	pH <sub>kf</sub>	pH <sub>kg</sub>	pH <sub>kh</sub>	pH <sub>ki</sub>	pH <sub>kj</sub>	pH <sub>kk</sub>	pH <sub>kl</sub>	pH <sub>km</sub>	pH <sub>kn</sub>	pH <sub>ko</sub>	pH <sub>kip</sub>	pH <sub>kiqu</sub>	pH <sub>kira</sub>	pH <sub>kirb</sub>	pH <sub>kirc</sub>	pH <sub>kird</sub>	pH <sub>kire</sub>	pH <sub>kirf</sub>	pH <sub>kirg</sub>	pH <sub>kirh</sub>	pH <sub>kiri</sub>	pH <sub>kirj</sub>	pH <sub>kirk</sub>	pH <sub>kirl</sub>	pH <sub>kirm</sub>	pH <sub>kirn</sub>	pH <sub>kiro</sub>	pH <sub>kirp</sub>	pH <sub>kirq</sub>	pH <sub>kirr</sub>	pH <sub>kirs</sub>	pH <sub>kirt</sub>	pH <sub>kiru</sub>	pH <sub>kirv</sub>	pH <sub>kirw</sub>	pH <sub>kirx</sub>	pH <sub>kiry</sub>	pH <sub>kirz</sub>	pH <sub>la</sub>	pH <sub>lb</sub>	pH <sub>lc</sub>	pH <sub>ld</sub>	pH <sub>le</sub>	pH <sub>lf</sub>	pH <sub>lg</sub>	pH <sub>lh</sub>	pH <sub>li</sub>	pH <sub>lj</sub>	pH <sub>lk</sub>	pH <sub>ll</sub>	pH <sub>lm</sub>	pH <sub>ln</sub>	pH <sub>lo</sub>	pH <sub>lip</sub>	pH <sub>liqu</sub>	pH <sub>lira</sub>	pH <sub>lirb</sub>	pH <sub>lirc</sub>	pH <sub>lird</sub>	pH <sub>lire</sub>	pH <sub>lirf</sub>	pH <sub>lirg</sub>	pH <sub>lirh</sub>	pH <sub>liri</sub>	pH <sub>lirj</sub>	pH <sub>lirk</sub>	pH <sub>lirl</sub>	pH <sub>lirm</sub>	pH <sub>lirn</sub>	pH <sub>l</sub>
Normale Erwachsene im Ruhezustand	80—53	a) 3—35 mm b) 68—47°	a) 0—0.5 b) 0—30																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Milde Acidose ohne ausgesprochene Erscheinungen	3—40	a) 35—7 mm b) 47—36°	a) 0—0.8 b) 30—50																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Mäßige, starke Acidose mit deutlichen Symptomen	40—30	a) 7—0 mm b) 36—30°	a) 0.8—1.1 b) 50—65																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
schwere Acidose Symptome der Säureintoxikation	unter 30	a) unter 0 mm b) 30—30°	a) über 1.1 b) über 65																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		



nach dem Prinzip der doppelten und mehrfachen Sicherung über eine Fülle von Möglichkeiten verfügt um diese zentralen Stoffwechselvorgänge stets in den für den normalen Lebensablauf optimalen Bahnen zu halten

Es sind dies einmal die Inkrete und ferner das Zentralnervensystem. Das Zusammenspiel aller dieser Faktoren kann man sich nicht fein und innig genug vorstellen. Das bedingt eine ungeheure Kompliziertheit der Vorgänge. Gleichwohl ist es den Forschungen vor allem der letzten Jahrzehnte gelungen in diese einen tiefen wenn auch noch keineswegs völlig klarstellenden und erschöpfenden Einblick zu gewinnen.

Auf dem Gebiete der Hormone sind die hier maßgebenden Kräfte der Traubenzucker selbst das Insulin, das Glucagon, das Adrenalin, die Hypophysenvorderlappenstoffe, die Nebennierenrindenglykosteride, das Desoxycorticosteron sowie die Hormone von Schilddrüse und Keimdrüsen. [Zusammenfassendes bei E. ZIEGLER (1954)]

### aa) Die Glucose

Der Blutzucker ist zwar kein Hormon im üblichen Sinne, wirkt aber durchaus als solches und spielt in der Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels insbesondere der Insulinproduktion eine außerordentlich wichtige Rolle. Die Höhe des Blutzuckerniveaus ist der adäquate Reiz für die Insulinproduktion des Inselapparates. Wie GRAFE u. MEYTHALLER 1927 zuerst zeigen konnten und wie dann LONDON, KOTSCHNEFF, FRIDMAN, MARBLE, GALET, GUILLAUME, ZUNZ, LA BARRE u. a. bestätigten und erweiterten, führt Blutzuckeranstiege, in der Art pancreo duodenals zu einer vermehrten Ausschüttung von Insulin mit folgender Hypoglykämie, die dauernd erzeugt bei Hunden nach 18 Tagen tödlichen Schock bewirkt. Infolge der dauernden Überbeanspruchung des Inselsystems kommt es zu einer Hypertrophie der  $\beta$  Zellen mit Degeneration und Nekrose und bei genügend langer Fortsetzung von Glucosedauerinfusionen zu einem permanenten D.M. (DONAN, LUKENS u. a.). Im gleichen Sinne wirkt auch subtotale Pankreatektomie. Werden 80—90% des Pankreas reseziert und dann noch zusätzlich große Kohlenhydratmengen verfüttert, so kommt es zu dem schon 1891 von SANDMEYER beschriebenen und nach ihm benannten SANDMEYER Diabetes. Auch hier finden sich Degranulation, Vacuolierung und hydrophische Degeneration der  $\beta$  Zellen. Der gleiche Effekt tritt ein, wenn eine Dauerhyperglykämie durch gehäufte Injektion von Hypophysenvorderlappenpräparaten erzeugt wird, der *metahypophysäre Diabetes* von YOUNG (1937).

Auch bei der Leber übt der Blutzucker wie SOSKIN u. Mitarb. sowie HINSWORTH zeigten, eine selbstregulative sogenannte homöostatische Wirkung aus, in dem Sinne, daß bei Beeinträchtigung der Glucoseverwertung in den Geweben der Blutzuckerspiegel ansteigt, bis die Zuckerverwertung im Gewebe zunimmt und umgekehrt wieder abfällt, wenn die Glucoseverwertung im Organismus wieder normal wird.

### ββ) Das Insulin

Das von BANTING u. BEST 1922 auf Grund der Entdeckung des Pankreasdiabetes 1897 durch J. VON MERING u. O. MINKOWSKI gewonnene Insulin, das Haupthormon des Kohlenhydratstoffwechsels, hat 4 sich gegenseitig ergänzende Wirkungskomponenten: die Anregung der extrahepatischen Verwertung und Verbrennung von Kohlenhydrat, die Steigerung der Glykogenbildung, die Steigerung der Fettsäurebildung aus Kohlenhydrat und die Steigerung der Eiweißsynthese aus Zwischenprodukten des Kohlenhydratstoffwechsels (vgl. hinsichtlich älterer Arbeiten das Kapitel über den Mechanismus der Insulinwirkung).

Was zunächst die Steigerung der Zuckerverbrennung durch Insulin angeht so hatte diese schon J. LESSER 1924 bald nach der Entdeckung, des Inkrétes festgestellt. Wie der Glucosestoffwechsel beim normalen pankreasdiabetischen und beim insulinisierten Hunde sich gestaltet geht auf Grund der Isotopenversuche mit Glucose 1 C<sup>14</sup> von CHAIKOFF u. Mitarb. im einzelnen deutlich hervor. Die folgende Tab. 70 bringt die Resultate.

Tabelle 70 Glucosestoffwechsel beim Hunde unter Verwendung von Glucose 1 C<sup>14</sup> (nach FELLER CHAIKOFF STRAUSSER SEARLE)

Dose kg	Glucose Pool %	Oxydation % bzw. % CO <sub>2</sub> % Stk	Insulin % d. a. d. Pool Stk	Leber % d. a. d. Pool Stk	Leber % d. a. d. Pool Stk	Leber % d. a. d. Pool Stk	Leber % d. a. d. Pool Stk
normal	3-4	17-3	12-1	2-3	80-85	50-70	
pankreasdiabetisch	12-21	0-0.8	4-6	3-4	80-85	50-70	
pankreasdiabetisch + Insulin	3-6	15-20	15-20	3-4	80-85	50-70	

Die Versuche mit Rattenzuckerfresser im WARBURG Apparat hatten das gleiche Resultat und zeigten sowohl eine Verbesserung der Zuckeraufnahme ins Gewebe durch Insulin als auch eine Verstärkung des Abbaus der Glucose. Das gilt auch für das hypophysectomisierte Tier. Beim Diabetiker ist sowohl Glucoseverwertung, wie Glucoseoxydation zu CO<sub>2</sub> herabgesetzt. Insulin aber auch vorherige Entfernung von Hypophyse oder Nebennierenrinde bereinigt diese Störungen. An welcher Stelle das Insulin in den oxydativen Zuckerabbau eingreift ist noch nicht genügend geklärt. Insulin in der oxydativen Stufe von Glucose zu Glucose 6-phosphat. Dafür spricht die Tatsache, daß der Zuckerkrank (Diabetiker) zu dessen Abbau Hexokinase nicht erforderlich ist zu Brenztraubensäure oxydieren kann. Der zweite Angriffspunkt des Insulins in die Zuckerverwertung ist an der Bildung der aktiven Essigsäure im Citronensäurecyclus für Fett- und Aminosäureumsatz. Merkwürdigerweise vermindert Fructoseharnstoff die Bildung der Hemmung auf der Stufe der aktiven Essigsäure. Insulin zu ersetzen so daß der Abbau zur C-Stufe erfolgen kann.

Was die zweite Wirkungsweise des Insulins die Förderung der Glykogensynthese angeht so ist diese im allgemeinen nur beim diabetischen Organismus nachweisbar und hier auf lange bekannt. Im normalen Organismus kommt es zu einer Glykogensynthese doch spielt hier die Dosis eine große Rolle. Alle aber selbst bei sehr geringen Dosen ist eine Glykogensynthese in der Leber nur beim gut ernährten Tiere mit Sicherheit nachgewiesen. Aber auch hier kehrt er sich sehr rasch in das Gegenteil um da Hypoglykämie ausgesprochen glykogenolytisch wirkt. Anders verhalten sich Muskelektrogen und Fettgewebe in denen Insulin Glykogenabbau ist wobei das Material wie Isotopenversuche zeigen aus den Nahrungskohlenhydraten stammt. Die Beförderung der Lipogenese aus Kohlenhydraten durch Insulin die dritte Wirkungsweise vollzieht sich in Gestalt der Umschaltung des Kohlenhydratabbaus

# Die Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels

auf der Stufe der aktiven Essigsäure in Richtung vermehrter Fettsäuresynthese. Nach STETTER'S Isotopenversuchen (Lit. bei J. KÜHNAU [2]) werden von den Nahrungskohlenhydraten nur 3% in Glykogen dagegen 30% in Fettsäuren umgewandelt. Im diabetischen Organismus geschieht das nicht oder nur in geringem Maße, wobei kein Unterschied zwischen Leber und anderen Organen besteht. Für in vitro Versuche gilt das gleiche. Auch hier führt Insulin überall zu einer Normalisierung. Auch finden sich morphologische Veränderungen an den  $\beta$  Zellen bei Hunger und reiner Fetterernährung in Gestalt von Degenerationen und Degenerationen und einer Insulingehalt der Bauchspeicheldrüse ist bei diesen Ernährungszuständen

Auch der Insulingehalt der Bauchspeicheldrüse ist bei diesen Ernährungszuständen und reiner Fetterernährung in Gestalt von Degenerationen der  $\beta$  Zellen und mehr oder weniger starke herabgesetzte (BEST u. MITARBEITER) Degeneration der von DRYE. Auch verschiedene toxische Schädigungen des Pankreas. Parenterale Zuführung von Überbeanspruchung Versagen mit anschließender Degeneration der  $\beta$  Zellen. SHEEHAN u. McLENNAN 1943 entdeckte Alloxan führte zu einer starken Hypo des der Harnsäure nahe verwandten Alloxans führten nach vorübergehender wohl durch Nebennierenrindenreizung bedingten Hyperglykämie zu einer starken Hypo glykämie und atrophieren so daß ein permanenter D m mit Hyperglykämie entsteht der ähnlich wie beim spontanen D m des Menschen auch polyglandulär Schädigungen aufweist. Die frühere Annahme daß Alloxan in der Regulation d. Insulinproduktion physiologisch eine Rolle spielt hat sich als falsch erwiesen. Ähnlich wie Alloxan wirken diabetogen andere cyclus gebaute Decarbonylverbindungen wie Dihydroascorbinsäure, Naphthol, Isatin und Xanthurensäure u. a. Ernährung) Dihydroascorbinsäure, Naphthol, Isatin und Xanthurensäure u. a. Granula der  $\beta$  Zellen die Hauptspeicherzellen sind. Schließlich sei noch die Bedeutung des Zinks für die Insulinproduktion kurz erwähnt. Der Insulinapparat ist das zinkreichste Organ des Körpers wobei 8 Oxythionin Granula der  $\beta$  Zellen die Hauptspeicherzellen sind. (Oxin) führen bei Hund und Kaninchen durch Zerstörung der  $\beta$  Zellen mit Zink schwand der Insulinapparat. Der Zinkgehalt der Inseln schwankt mit deren Funktion. nüchtern ist er normal hoch sinkt nach reichlicher Kohlenhydratzufuhr und ist beim Alloxantherapie gleich 0. WERTZEL fand auch blutzuckersteigernde Zinkverbindungen die ihn veranlassen dem ähnlich wirkenden Glucagon gegenüber sich skeptisch zu verhalten. Er führte das Fehlen eines hyperglykämischen Faktors beim Insulin Novo nicht auf das Vorhandensein eines besonderen Stoffes wie Glucagon zurück sondern auf abnorm niedrigen Zinkgehalt von 0.8% eine Annahme die wohl kaum mehr zutrifft.

## 77) Das Glucagon

Bei der feineren Analyse der blutzuckererhöhenden Wirkung der Insulinpräparate fanden zuerst 1923 KIMBALL u. MURLIN daß in den ersten 10–15 mm der hypoglykämischen Wirkung eine hyperglykämische Phase vorausgeht welche die beiden Autoren auf das Vorhandensein eines besonderen Stoffes den sie Glucagon nannten zurückführten. Er fehlte bei dem damalschen Präparat Novo. BÜRGER u. MURLIN haben dann 1928 und 1929 mit ihren Mitarbeitern diese initiale Hyperglykämie der Insulinpräparate näher analysiert (Lit. bei M. BURGER u. H. STROHM u. KALANT APPEL u. MITARBEITER u. W. A. MILLER FOA). Reines nach ARIS Methode mehrfach umkristallisiertes Insulin zeigt diese Wirkung nicht. Nach fast völliger Beseitigung des Insulins dessen letzte Spuren durch sehr verdünnte Sodaauszug unwirksam gemacht werden konnten wurde eine Substanz

gewonnen von der 20 g/kg Körpergewicht beim Kaninchen eine Blutzuckersteigerung von 50% erzielt auch von BÜRGER Glucagon genannt. Sie ist wie Insulin ein Eiweißkörper wie G. MOHNKE glaubt ein Nucleoproteid und unterscheidet sich von letzterem durch ein vermindertes Reduktionsvermögen. H. STAUT u. Mitarb. haben ihn neuerdings (1953) auch kristallmisch herstellen können. Diese Substanz kann nicht nur aus dem Pankreas sondern auch aus Magen und Darm schleimhaut gewonnen werden. Besonders stark ist die Wirkung bei labilen insulinempfindlichen Diabetikern [ALVATOS u. Mitarb. (1953)].

Die immer wieder bestätigte Tatsache, daß nach totaler Pankreasentfernung sowohl beim Tier als auch beim Menschen die Kohlenhydrattoleranz steigt und daß in der Regel täglich schon 40 E Insulin gegenüber vielfach höheren Dosen bei schweren Diabetikern zur Kompensierung des Kohlenhydratstoffwechsels ausreicht und wird auf den Unfall nicht nur des Insulins sondern vor allem des Glucagons zurückgeführt.

Bildungsstätten dieses Inkretes sind die  $\alpha$  Zellen des Inselorgans ferner bestimmte in gleicher Weise wie die  $\alpha$  Zellen des Pankreas nach der Methode von GROSCHULTZE versilberbare Zellen in Magen- und Darmschleimhaut (insuläres Gangorgan).

Normalerweise soll das Verhältnis der  $\sigma$  zu den  $\alpha$  Zellen 1 : 4 betragen, beim Dm 2 : 1 bzw. 5 : 1 beim Alloxandibetes sogar noch höher. Es sind das die Zahlen, wie sie FERNER, HESS und TREBRÜGGEN angegeben haben. Die Zahlen der amerikanischen Pathologen, vor allem GOMORI (zit. bei WARREN), schwanken in den weiten Grenzen von 3 : 2 bis 9 : 1 und neuerdings fanden CREUTZFELDT u. Mitarb. (unter BÜCHNER) eine so starke Streuung der Zellen bei Diabetikern, daß sie dieser Relation keine diagnostische Bedeutung zuerkennen. Die Unterschiede in den Befunden der einzelnen Autoren werden auf die anscheinend äußerst schwierige und daher verschiedene Beurteilung der Silberzellenbilder zurückgeführt.

Somit scheint die ganze Frage histologisch noch nicht genügend geklärt, doch kann wohl als sicher angenommen werden, daß die  $\alpha$  Zellen die Produzenten des Glucagons sind.

Sicher scheint auch nach den Untersuchungen von SAKA der Glucagongehalt von Blut und Urin beim menschlichen und Alloxandibetes vermehrt zu sein.

Durch große Mengen von Kobaltsalzen, Synthalin B und verschiedene Thioverbindungen lassen sich die  $\alpha$  Zellen selektiv ohne Schädigungen der  $\beta$  Zellen zerstören, so daß es zu schweren unter Umständen tödlichen Hypoglykämien kommt, die auf Glucose nicht ansprechen.

Kleine parenterale Kobaltdosen führen zu einer starken Vermehrung der  $\alpha$  Zellen mit konsekutiver Hyperglykämie.

Außer beim Alloxan Dm kommt Überfunktion der  $\alpha$  Zellen bei einzelnen Inseladenomen, bei Kombinationen von Dm mit Fettsucht und Nierenschädigungen der KIMMELSTIEL-WILSONschen Art vor. Untersuchungen von BORSTEIN, LEID, YOUNG, FOX u. Mitarb. sprechen dafür, daß das Wachstumshormon des Hypophysenvorderlappens einen direkten stimulierenden Einfluß auf die Glucagonproduktion der  $\alpha$  Zellen ausübt.

Angriffspunkt des Glucagons ist das Leberglykogen, das mit Hilfe der Phosphorylase aufgespalten wird. Dieser Effekt bleibt aus bei Leberglykogenmangel, Leberexstirpation und bei der Glykogenspeicherkrankheit.

Außer in der Leber besteht auch ein Angriffspunkt in der Muskulatur, in der Glucoseaufnahme gehemmt und die Glykogenabgabe verstärkt wird.

Synergist des Glucagons ist das Adrenalin, das sehr rasch im Sinne einer Notfallreaktion von CANNON wirkt.

Glucagon mit seiner blutzuckersteigernden Insulin mit seiner blutzucker senkenden Eigenschaft garantieren in ihrem Zusammenspiel die Konstanz des Blutzuckers so daß hiermit ein neuer weiterer im einzelnen allerdings noch nicht genügend erforschter Regulationsmechanismus gegeben ist

### δδ) Adrenalin

Adrenalin der Hauptwirkstoff des Nebennierenmarks ist das am längsten bekannte Inkret für den Kohlenhydratstoffwechsel. Schon 1911 entdeckte BLUM beim Kaninchen die glucosurische Wirkung des Nebennierenextraktes (Historisches bei P. TRPNDLEBURG ferner M. SOMOOGY 1951). Bald hinterher folgte der Nachweis eines hypoglykämischen Effektes. Ähnliche wenn auch weit schwächere Wirkungen besitzt auch das um eine Methylgruppe armere Noradrenalin. Seine Vorstufe Anreger der Produktion ist in erster Linie die Hypoglykämie. Die Wirkung des Adrenalins ist sehr flüchtig, da es durch die Aminooxydase von Blut und Geweben sehr rasch zerstört wird. Angriffspunkt ist in erster Linie die Leber, in der es mit Hilfe der Phosphorylase glykogenolytisch wirkt, daneben aber auch der Muskel, in dem es zur Bildung von Milchsäure kommt, die dann in der Leber zu Glucose aufgebaut wird. Auch die extrahepatische Zuckerverwertung im Gewebe wird durch Adrenalin begünstigt, allerdings anscheinend nur in Gegenwart von Insulin, denn beim pankreaslosen Tier fehlt dieser Effekt.

Neben dieser lange bei allen unmittelbaren Wirkung dieses Inkretes bestehen aber noch indirekte Einflüsse und zwar auf dem Umwege über den Hypophysenvorderlappen und seine Inkrete. Adrenalin führt nämlich zu einer vermehrten Produktion von ACTH und damit von Cortison und anderen Glykosteroiden der Nebennierenrinde. Dieser Effekt, der nicht flüchtig ist, sondern etwas länger andauern kann, unterbleibt nach Hypophysektomie. Er ist nur schwach und beim Menschen nicht sicher nachweisbar.

### εε) Hypophysenvorderlappenhormone

Die zweite Bedeutung der Hypophyse für den Kohlenhydratstoffwechsel ist erst seit der klassischen Entdeckung eines diabetogenen Wirkstoffes dieser Inkretdrüse durch ROUSSAY u. BLASOTTI 1931 bekannt. Sie unterdrückten durch Hypophysenextirpation bei pankreasdiabetischem Hund Hyperglykämie, Glucosurie und Ketonurie. Gleichzeitig wurde die Kohlenhydratverwertung gebessert. Die entgegengesetzte Wirkung hatte die Injektion von Hypophysenvorderlappenextrakten, die bei normalen Hunden und auch beim Menschen einen temporären sogenannten *idiophypophysären Dm* hervorrufen.

Werden diese Injektionen wochenlang fortgesetzt, so resultiert ein permanenter sogenannter *metahypophysärer Dm*, wie ihn 1937 bei Hunden und Katzen YOUNG zuerst beschrieb und wie CAMPBELL u. Mitarb. 1951 bestätigt haben. Er ist bedingt durch die Degeneration der  $\beta$  Zellen infolge Dauerhyperglykämie.

An der noch keineswegs geklärten diabetogenen Wirkung des Hypophysenvorderlappens sind sicher 2 Hormone dieser Inkretdrüse beteiligt, das Wachstumshormon (somatotropes Hormon [STH]) und das adrenocorticotrope Hormon (ACTH). Das STH ist ein anscheinend einheitliches Protein, das L. u. Mitarb. gleichfalls rein gewinnen konnten. Es regt nicht nur das Wachstum und den Eiweißansatz an, sondern führt bei Hunden und Katzen je nach Dauer der Zufuhr zu einem temporären *idiopathischen* oder einem permanenten *metahypophysären Dm*. Diese Wirkung tritt aber nur beim erwachsenen Organismus ein. Bei jungen graviden oder lactierenden Tieren kommt nur die Wachstumskomponente zur Geltung. Auch die übernormale Embryonenentwicklung, mit den Fetuskindern

wie sie bei Diabetikerinnen häufig eintritt (Lit. bei JOSLIN u. Mitarb.) ist darauf zurückzuführen.

Bemerkenswert ist, daß bei der Ratte die lebenslanglich wächst nur die Wachstumskomponente nicht aber oder nur ganz ausnahmsweise die diabetogene zur Geltung kommt.

Die geschilderte STH-Wirkung ist unabhängig von dem Vorhandensein der anderen Inkretdrüsen. Gleichzeitige Injektion von STH und Cortison führt bei alloxandiabetischen hypophysenlosen Ratten zur Bildung eines Hemmstoffes für die Glucoseaufnahme durch die Muskulatur. Nach BORNSTEIN, der ihn vor einigen Jahren entdeckte, ist dieser insulin-reversible Inhibitor wie sein Entdecker ihn nannte ein Lipoprotein der  $\beta_2$ -Globulinfraktion des Blutserums. Er ist im menschlichen Plasma während des Insulinschocks nachweisbar und wahrscheinlich eine der Ursachen der Insulinresistenz.

Voraussetzung für die diabetogene Wirkung von STH ist anscheinend genügendes Vorhandensein von Kohlenhydraten, die wahrscheinlich durch vermehrte Glucagonbildung geliefert werden. Damit steht auch im Zusammenhang, daß nach Hypophysenextirpation die  $\alpha$ -Zellen des Inselsystems verschwinden.

Interessant ist das Alternieren von STH und dem gleichfalls diabetogen wirkenden ACTH.

Bei der Patte wirkt nur letzteres diabetogen, bei Hund und Katze nur STH, beim Menschen anscheinend beides, wenn auch ACTH erheblich stärker. Die diabetogene STH-Wirkung läßt sich durch ACTH hemmen und zwar wahrscheinlich durch gleichzeitige Hemmung der Glucagonproduktion. Es besteht also ein Antagonismus zwischen STH und ACTH, obwohl beide diabetogen wirken. Entscheidend für das Ausmaß ihrer Wirkung scheint die verschiedene Ansprechbarkeit des Inselapparates zu sein.

Das zweite auf den Kohlenhydratstoffwechsel einwirkende Inkret des Hypophysenvorderlappens ist das ACTH (adrenocorticotropes Hormon), ein Eiweißkörper, der von LI, SMITHSON u. EVANS rein dargestellt wurde. Er wirkt sich wie sein Name sagt über die Nebennierenrinde aus, indem er dort die Bildung von 11-Oxysteroiden, die diabetogen wirken, fördert. Fehlen die Nebennieren, so ist ACTH wirkungslos. Mehrtägige Injektion großer ACTH bewirkt durch massenhafte Ausschüttung von Steroidhormonen bei Ratten und vermutlich auch beim Menschen einen schweren D.M. Bei der dabei auftretenden Glykosurie ist bemerkenswert, daß sie sich schon bei normalem oder nur gering erhöhtem Blutzucker einstellt, ein Zeichen dafür, daß in seiner Genese wie beim echten renalen D.M. auch eine renale Komponente eine Rolle spielt, in dem Sinne, daß die tubuläre Puckerresorption der Glucose mit der glomerulären Filtration nicht Schritt hält.

### §§) Die Glykosteroid der Nebennierenrinde

(Cortison, Corticosteron, Dehydrocorticosteron, Oxycorticosteron, Decortin, Prednison, Prednisolon)

Den Klinikern sind Einwirkungen der Nebennierenrinde auf den Kohlenhydratstoffwechsel schon lange bekannt. Die Insuffizienz der Nebennieren, der M. Addison, führt auf der Höhe stets zu einer Hypoglykämie, während umgekehrt Nebennierentumoren oft anfallsweise mit einer Glykosurie einhergehen, die manchmal zu einem echten D.M. sich auswächst, es wird sogar behauptet, bis zu 45% was wohl etwas zu hoch gegriffen ist.

Aber es hat lange gedauert, bis es möglich war, die im Kohlenhydratstoffwechsel wirksamen Inkrete der Nebennieren zu erfassen. Dies gelang erst in den Jahren 1934–35 drei Arbeitskreisen um H. C. KENDALL in Rochester (Minnesota).

T PEICHSTEIN in Zürich und P WINTERSTEINER in New York [Lit. bei J KURNAU (Z) u A YORES (Z)] Sie fanden über 30 Wirkstoffe von Steroidcharakter in Nebennierenrindenextrakten. Als im Kohlenhydratstoffwechsel wirksam erwiesen sich folgende 11 Oxysteroiden: das Corticosteron, das 17 Oxy-corticosteron, das 11 Dehydrocorticosteron und das Cortison. Letzteres Anfangs Compound E genannt, erwies sich an der Patte und am Menschen als am stärksten diabetogen, wenn es in hohen Dosen gegeben wird, während kleinere lediglich zu einer Herabsetzung der Kohlenhydrattoleranz führen.

Ein leichter Dm wird durch Cortison verstärkt, das gleiche gilt für Prozesse, die im Sinne eines Stress die Nebennierenrinde reizen wie Infektionen, Verletzungen, Tumoren, Schocks.

Vielleicht spielt bei sehr schwerem fortschreitendem Dm eine solche Nebenfunktion, die auch anatomisch vereinzelt in Gestalt einer Hypertrophie der Nebennierenrinde gefunden wurde, außer dem Insulinmangel noch eine zusätzliche Rolle (Zusammenfassendes bei F VERZÉB).

Auch beim M CUSHING der mindestens ebenso eine Erkrankung der Nebennierenrinde wie eine solche des Hypophysenvorderlappens ist, findet sich in 25% eine Glykosurie und in etwa 15–20% ein echter Dm. Sie sind durch eine vermehrte Überproduktion von Nebennierenrindensubstanzen, die z.T. auch im Harn nachgewiesen werden können, bedingt. Man hat daher von einem Stereoiddiabetes gesprochen, für den Insulinresistenz und Verschwinden im Hunger charakteristisch sind.

Ursache der diabetogenen Wirkung der 11 Oxysteroiden ist eine Zuckerneubildung (Gluconeogenese), die sich in starken N-Verlusten im Harn und negativer N-Bilanz äußert. Sie kann bis zum 7fachen der Norm betragen, wobei der Aminosäureschwund in der Leber in dem Maße zunimmt wie der Glykogengehalt ansteigt (LAMBERT u. Mitarb. 1954). Parallel mit der Abnahme der Aminosäuren in der Leber nimmt deren Gehalt an Glykogen zu, wobei Vitamin C gegenwärtig sein muß, wie die Befunde bei Skorbut zeigen. Möglicherweise besitzt das Cortison auch daneben die Fähigkeit, die Glykogenolyse zu hemmen.

Mancherlei spricht dafür, daß in der Genese des Pankreasdiabetes und ebenso auch beim Phlorrhizindiabetes die 11 Oxysteroiden eine Rolle spielen.

Auch der Fettstoffwechsel wird durch die genannten Steroide beeinflusst. Dafür spricht die Tatsache, daß die normale Fettbildung aus Kohlenhydrat und aus Eiweiß durch Cortison gehemmt wird. Gesteigerte Cortisonwirkung zeigen Dehydrocorticosteron, Oxy-corticosteron, Prednison, Prednisolon und Decortin.

#### η) Desoxycorticosteron

Dem besprochenen Corticosteron steht chemisch sehr nahe das 11 Desoxycorticosteron, das eine OH-Gruppe weniger enthält als das Corticosteron, dessen Vorstufe es möglicherweise ist. Dagegen spricht aber, daß es in der Nebennierenrinde nie gefaßt worden ist, so daß es sehr fraglich ist, ob es dort präformiert vor kommt.

Dieser synthetisch sehr leicht herzustellende Stoff (Percorten) hat merkwürdigerweise trotz seiner nahen chemischen Verwandtschaft eine den 11 Oxysteroiden entgegengesetzte insulinsynergistische Wirkung wie meine früheren Mitarbeiter KOHLER u. FLECKENSTEIN zuerst zeigten. Percorten senkt die Blutzuckerkurve nach Glucose- und Adrenalinbelastung, verstärkt die Insulinempfindlichkeit, verbessert die arteriovenöse Zuckerdifferenz und vermag selbst im Koma einen Teil des Insulins zu ersetzen.

Mancherlei spricht dafür, daß diese Wirkungen auf eine Drosselung der 11 Oxysteroidbildung in der Nebennierenrinde infolge Hemmung der ACTH-Bildung zurückzuführen sind.

Seit der Entdeckung und Beschreibung der nach ihm benannten Krankheit durch V. BASFORD (1840) ist es bekannt daß auch die Schilddrüse von Bedeutung für den Kohlenhydratstoffwechsel ist. Es ist die Inkretdrüse von der man es am längsten weiß.

Nach JOSLYN u. LANEY führt der primäre M. Basedow in 38,6% der sekundäre Hyperthyreoidismus in 27,7% der gewöhnliche Kropf in 14,9% zu einer Glykämie 14% und nach I. M. WILDER (Mayoclinic) Diabetiker Träger der diabetogenen Wirkung ist in erster Linie vielleicht sogar ausschließlich das spezifische jodhaltige Inkret der Thyreoides das Thyroxin. Thyroxin ver- stärkt den Aufbau der Glucose aus  $C_2$  und  $C_3$  Körpern indem es die Koppelung von Oxydation und Phosphorylierung fördert was zur Oxydation vermehrter Mengen von Kohlenhydraten und Fetten führt. Die Folge davon ist eine starko Glykogenolyse und eine vermehrte Fettsäurebildung. Diese Überbeanspruchung des Insekretsystems wirkt schließlich diabetogen und wenn sie mit großen Dosen Thyroxin in-er- fortgesetzt wird so kommt es zu dem von HODGKIN u. WILSON entdeckten meta- thyreoidalen Dm der schließlich zu einer irreversiblen Degeneration der  $\beta$  Zellen ja ihrem Schwanden führt.

#### 11) Keimdrüsenhormone

Die Inkrete der Sexualdrüsen bei Mann und Frau sind für den Kohlenhydrat- stoffwechsel nur von einer untergeordneten Bedeutung da sich wahrscheinlich nur indirekt über andere Hormondrüsen vor allem den Hypophysenorderlappen auswirkt. Khonisch ist schon lange bekannt daß das Klimakterium einen bereits vorhandenen Dm verschlimmern kann und daß bei der Periode bei sehr labilen Frauen vorübergehende Verschlechterungen der Kohlenhydrat Stoffwechselstige auftreten.

Die Oestrogene hemmen den Hypophysenorderlappen und führen dadurch zu niedrigen Blutzuckerwerten. Injektionen von Oestradiol Diäthylstilboestrol reizen das Insekretsystem mit dem Effekte eines vermehrten Inselzellenwachstums und verstärker Insulinbildung. Beim Mann kann Kastration das gleiche hervorrufen und führt wahrscheinlich zu einer Vermehrung der Hypophysenorderlappen in die wahrscheinlich die Hypophyse zu einer vermehrten Bildung von diabetogenen Nebennieren- rindensteroiden (HODGKIN u. WILSON 1944).

Viele Einzelfragen sind heute noch ungeklärt. Vor allem gilt das für das Ver- halten E und seine Beziehungen zum Hypophysenorderlappen in die wahrschein- lich auch die Keimdrüsen eingeschaltet sind.

#### 12) Die zentralnervöse Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels

Diese Steuerungsform die ihren Hauptsitz im Hypothalamus hat ist wahrschein- lich die übergeordnete System welchem auch das Gesamtinkretorium untersteht wenn dies im einzelnen auch noch nicht überall sicher gestellt ist. Es ist physio- genetisch der jüngste Gehirnteil. Zusammenfassungen und Lit. bei L. GRUBER u. O. GAGEI (1947-48) und neuerdings (1948) bei J. WILLY u. J. BERNFELD F. GELLHORN u. W. J. HESS (1946) die berühmte Figure von CLAUDE BERNARD (1855) infantes- schen e daß B mit seinem Eingriffe das maßgebende Zuckerzentrum im Gehirn- entdeckt hätte aber nicht zeigte sich daß er nur die Bahnen traf die vom Boden- des vierten Ventrikels im Halsmark zum Kreuzstrang und den Splanchnikus



abwärts führen. Es handelt sich bei dieser Piqure um eine transitorische Hyperglykämie und Glykösurie die nach Halsmark Splanchnicus Durchschneidung und Nebennierenentfernung ausbleibt. Das zugehörige sogenannte adrenergische Zuckerzentrum liegt hoher und zwar im Hypothalamus [KAPPLUS KREIDEL ASCHNER u v a (Lit bei ASCHNER)]

Von da aus bestehen Beziehungen und Bahnen zu allen Teilen von Groß und Kleinhirn so daß praktisch von allen Gehirnpartien Blutzuckeränderungen ausgelöst werden können wie nicht nur experimentelle sondern auch klinische Beobachtungen bei Gehirnaffektionen jeder Art zeigen

Neben diesem adrenergischen Zuckerzentrum existiert aber noch ein weiterer und viel wirksamerer zentraler Steuerungsmechanismus in der vorderen ventralen Hypothalamusgegend vor allem in der Nachbarschaft der Nuclei optici (Lit und eigene Untersuchungen vor allem bei FROMMELT)

Durch Nekrosensetzung streng lokalisiert in dieser Gegend gelang es 1928 meinem damaligen Mitarbeiter an der von mir geleiteten Medizinischen und Nervenkl. der Würzburger Universität F. STICK bei Hunden einen echten zuerst insulinrefraktären später aber ganz typischen D m hervorzurufen. PANSOV u Mitarb fanden das gleiche beim Affen und konnten hier auch typische Inselveränderungen nachweisen. Feine histologische Untersuchungen zeigten daß tatsächlich nur der Hypothalamus betroffen war

Es gibt also einen zentralnervösen D m wenn er auch eine sehr große Seltenheit ist besonders beim Menschen (Naheres bei OBERDISSE u TOYNIS). Sicher wurde er m W zuerst bei einem Selltumor festgestellt und wurde nach dessen Exstirpation latent d h nur noch mit feineren Belastungsproben erkennbar. Neuerdings haben A. PATON u C. P. PERCH (1954) und G. H. BAUER mehrere ähnliche Fälle besonders bei Tumoren beschrieben

Faradische Peizung des vorderen ventralen Hypothalamus führt nach E. PEIS (1950) zu einer langdauernden starken Hyperglykämie Glykösurie Ketonämie und Ketonurie

Nachdem schon BRUGSCH DRESEL u LEVI 1920 beim menschlichen D m im Zwischenhirn histologische Veränderungen festgestellt hatten fanden neuerdings (1949) DESOLAUX u Mitarb das gleiche auch beim Alloxandibabetes der Ratte

Ausschaltung der Nuclei supraoptici bedingt ein schweres polyglanduläres Krankheitsbild mit hydrophischer Degeneration der Pankreasinseln Atrophie der Schilddrüse der Keimdrüsen und Hypertrophie der Nebennierenrinde. Wird dagegen der vordere Hypothalamus elektrisch geschädigt so tritt der entgegengesetzte Effekt ein: Hypoglykämie erhöhte Insulinempfindlichkeit herabgesetzte Nebennierenrindenfunktion und enorme Freßsucht und Fettsucht die zuerst als hypothalamische Fettsucht von meinem früheren Mitarbeiter STRIECK und seinen Mitarbeitern MULHOLLAND u GRUNTHAL schon 1927 experimentell festgestellt war

Hypoglykämie kommt transitorisch sehr selten auch bei Tumoren der vorderen Schadelgrube beim Menschen vor wie K. OBERDISSE u TOYNIS zeigten

Es kann also keinem Zweifel unterliegen daß das Zentralnervensystem teils direkt teils indirekt über die Inkretdrüsen in alle Phasen des Kohlenhydratstoffwechsels eingreift wenn auch der Mechanismus im einzelnen noch nicht überall geklärt ist

### 2) Kohlenhydratstoffwechsel und Vitamine

Daß es neben der hormonalen und zentral nervösen Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels auch noch eine vitaminale gibt ist möglich aber noch ungenügend geklärt

Sicher ist nur daß fast alle Vitamine auf ihn einwirken und bei Mangelzuständen ihn sogar entscheidend beeinflussen können [Lit. bei STEFF KUHNAU u. SCHRODER (1944 u. 1952—56) BICKNELL u. PRESCOTT (1947) und W. H. SEBRELL and P. S. HARRIS (1954)] Beim Vitamin A scheint die Einwirkung gering zu sein, doch findet sich die Angabe, daß dies Vitamin für die Methylglyoxalbildung beim Zuckerabbau und bei der Fettbildung aus Kohlenhydraten von Bedeutung sei.

Sehr wesentlich für einen ungestörten Ablauf des Kohlenhydratstoffwechsels sind die Hauptvitamine der B Gruppe.

So bestehen feste Beziehungen zwischen Aneurinbedarf und Kohlenhydratzufuhr. Fehlt sein Derivat, die Aneurinpyrophosphorsäure (Co Carboxylase als Co Ferment der = Carboxylase I), so können Brenztraubensäure und andere  $\alpha$  Ketosäuren nicht mehr abgebaut werden, der Citronensäurecyclus ist gestört und im Herzen bleibt der Glucoseabbau auf der Milchsäurestufe stehen. HOFF behauptet, daß die Insulinwirkung durch B<sub>1</sub> gesteigert werden kann, doch ist die Aneurintherapie bei Diabetikern vorläufig noch sehr problematisch und umstritten.

*Lactoflavin* (B<sub>2</sub>) ist als Bestandteil des gelben Atemfermentes und der Diaphorphenase wie für viele andere Oxydationen und Reduktionen des Organismus auch für den Zuckerabbau erforderlich. Es soll bei Tieren auch die Insulinwirkung aktivieren und dadurch hypoglykämisch wirken. Beim Menschen gilt das anscheinend nach unseren Erfahrungen bei normaler Kost nicht wohl, aber bei ausgesprochenem B Mangel. Das gleiche gilt auch für den Diabetiker.

Nicotinsäure bzw. ihr Amid spielen als Bestandteile der Co Dehydrogenasen, die Di bzw. Triphospho Pyrimidin Nucleotide sind, als Dehydrierungsfermente eine maßgebende Rolle. Co Dehydrogenase I dehydriert in Hefe und Muskulatur die Substrate des anaerobischen Zuckerabbaus, Co Dehydrogenase II, das Co Ferment der Atmung, oxydiert die Zuckerphosphorsäureester und beschleunigt die Eiweißbildung aus Kohlenhydraten.

Auch sonst sind verschiedentlich Einflüsse auf Blutzucker und Insulinwirkung beschrieben worden, doch widersprechen sich die Angaben, so daß es sich an dieser Stelle erübrigt, auf sie einzugehen.

Neueste Untersuchungen von L. BEVET sprechen dafür, daß auch Pyridoxin und Panthothensäure bei der Insulinwirkung eine gewisse Rolle spielen. Bei Mangel von B<sub>1</sub> treten nach CH. F. LINO u. B. F. CHOW Störungen in der Zucker- und Lipidverwertung auf. Große Mengen von B<sub>1</sub> erniedrigen die Hyperglykämie von mit Kohlenhydraten überernährten Ratten.

Völlig unklar ist vorläufig noch die Rolle des Vitamin C im Kohlenhydratstoffwechsel, sowohl beim Normalen als auch beim Diabetiker. Angesichts des hohen Redoxpotentials der Ascorbinsäure, die vielleicht als Dehydrogenase wirkt, sind Beziehungen zu erwarten.

Nachgewiesen sind sie durch H. VON EULER u. HASSELQUIST (1951) für die Nefenmembran, die im Kohlenhydratstoffwechsel eine erhebliche Rolle spielt. BANERJEE sah bei Cavitaminotischen Tieren Glykosurie, Abnahme von Leberglykogen und Inulin Gehalt des Pankreas auftreten. Zahlreiche andere Angaben sind noch umstritten, so z. B. der Befund von STEFF SCHPODER u. ALTFENBURGER, daß intravenöse Injektionen großer Mengen Ascorbinsäure zu einem Absinken des Blutzuckers um 20—50 % führt. So ist auf diesem Gebiete, das in letzter Zeit etwas vernachlässigt ist, noch viel zu untersuchen.

## 2) Kohlenhydratstoffwechsel und Wasserhaushalt

Im normalen Ablauf des Kohlenhydratstoffwechsels wird infolge Oxydation der Nährstoffe usw. Wasser gebildet, nach DUBOIS pro 100 g Kohlenhydrat 8,3 cm<sup>3</sup> pro 100 g Eiweiß 41 cm<sup>3</sup> pro 100 g Fett 102 cm<sup>3</sup>. Beim Diabetiker kann es im

Wasserhaushalt zu schweren Abweichungen von der Norm kommen und zwar nach beiden Seiten. Polydipsie und Polyurie sind charakteristische Merkmale des unkompensierten Diabetes. La handelt sich dabei in erster Linie um ein Entlastungsbestreben der Nieren. Der hier entstehende Reiz wird durch das vegetative Nervensystem den zentralen Regulationsapparaten im Hypothalamus zugeführt. Es ist möglich, daß daneben vielleicht sogar in erster Linie Gefrierpunktniedrigungen im Blute durch Hyperglykämie, Ketonämie und Salzvermehrung einen direkten adäquaten Reiz für das Zentrum darstellen. Je schwerer der Diabetes um so schwerer die Veränderungen des Wasserhaushaltes, die sich dann in einer vermehrten Wasseraufgabe und Austrocknung des Organismus äußern. Es entsteht dadurch das Bild des Diabetes mellitus. So hat H. Marx einen Kranken mit beginnendem Koma beschrieben, der bei 450 mg % Blutzucker 18 Vol % Allal. beginnendem Koma beschrieb, der bei 450 mg % Blutzucker 18 Vol % Allal. reserve und 175 % Hämoglobin nur 800 cm<sup>3</sup> zirkulierende Blutplasmamenge hatte. Dies stieg dann 1 Std nach reichlichen Kochsalzinfusionen auf 3600 cm<sup>3</sup>. Möglicherweise spielen wie Orsini und Hofmann annehmen bei der Polyurie besonders die Salzquellenorgane eine Rolle, ebenso wie bei zu salzreicher Kost Quellungen. Starker Salzmannkel kann zu schweren Nierenkomplikationen wie Anurie und Uramie mit starker Erhöhung des Reststickstoffs führen (Acotémie manque d'eau).

Ein toxischer Zerfall kommt auch beim Diabetes nicht in Betracht. Ödeme gehören an und für sich nicht zum Krankheitsbild dieses Leides, doch können sie bei sehr salzreicher Kost und gewissen Behandlungsmethoden, wie bei H. früher bei der Allaltherapie und bestimmten kohlenhydratkuren wie bei H. und Anhydrosenel, eintreten. Auch Insulinzufuhr kann sie hervorrufen, da die durch dieses Insulin bedingte Bildung von Glykogen und auch von Eiweiß pro 100 g etwa die 4fache Menge von Wasser erfordert. Dazu kommen oft auch noch extracelluläre Anhaufungen im Bindegewebe.

### c) Kohlenhydratstoffwechsel und Mineralhaushalt

Mit dem Wasserhaushalt steht in engster Beziehung der Mineralhaushalt, denn die meisten Mineralstoffe befinden sich im Organismus in Lösung, so daß die Schwankungen im Wasserhaushalt sich meistens auch in Schwankungen des Mineralstoffwechsels auswirken. Darüber hinaus aber geht der Mineralhaushalt seine eigenen Wege und die sind bei der Fülle der in Betracht kommenden Mineralstoffe und ihrer Wechselwirkungen miteinander außerordentlich kompliziert und schwer durchsichtig, so daß wir hier vielfach erst am Anfang unserer Erkenntnisse stehen. Um großen Teil hängt das auch mit methodischen Schwierigkeiten zusammen. Wirklich weiter kommen wir nur mit großen gleichzeitigen Bilanzuntersuchungen und stich der Hauptminerale, aber die sind sehr mühsam zeitraubend und vielleicht auch nicht lohnend. Daher hat man sich meist mit Harnuntersuchungen begnügt. Auf diese Weise ist probenmäßig vorgenommenen Blutuntersuchungen begnügt. Auf diese Weise ist natürlich kein klares und exaktes Bild der sich abspielenden Vorgänge zu gewinnen. La kann nicht meine Aufgabe an dieser Stelle sein, ein Résumé über die außerordentlich zahlreichen auf diesem schwierigen Gebiete gewonnenen Ergebnisse zu liefern, sondern ich muß mich begnügen mit der Mitteilung der wichtigsten Ergebnisse hinsichtlich der wichtigsten Mineralstoffe beim Zuckerkrank. Es sind das Natrium (bzw. Kochsalz), Kalium, Phosphor und Schwefel. Kohlenhydrat und Kohlenhydratstoffwechsel zeigen ihre schon lange bekannte enge Verknüpfung bei der Nebennierentum. Insulin in kleinen, eine Gegenregulation nicht auslösenden Mengen bedingt hier die Produktion eines den NaCl-Haushalt

stimulierenden Hormons der Nebennierenrinde Umgekehrt findet sich beim Diabetiker eine Natriumverarmung im Blute bei der sekundär auch eine Polyurie beteiligt ist

Diabetiker sind im allgemeinen große Salzfreunde JOSLY (Z) hat bei einem derartigen Kranken 40—45 g NaCl am Tage im Urin feststellen können Fortlassen des Kochsalzes kann vor allem bei unterernährten Diabetikern zu starken Gewichtsstürzen bis zu 3—4 kg am Tage führen Das Coma diabeticum geht wie schon MAGNUS LILLY feststellte oft mit enorm niedrigen NaCl Ausscheidungen bis zu 1 g/Tag einher

Die Hauptgründe dafür sind Nierenschädigungen durch die starke Ketonurie vor allen Dingen über die Heranziehung des Na Ion zur Neutralisierung, der im Koma in großen Mengen sich anhäufenden Säuren (Acetessigsäure und  $\beta$  Oxybuttersäure) Die Folge davon ist eine Hypochlorämie

Intravenöse oder orale Verabfolgung großer NaCl Mengen setzen Hyperglykämie Glykosurie und Ketonurie etwas herab und vermindern Insulinbedarf und Insulinresistenz Glykosurie beeinträchtigt die Kochsalzausscheidung NaCl kann im Gewebe des Zuckerkranken sogar trocken angesetzt werden weil eine starke Hyperglykämie den Austritt von NaCl aus den Zellen erschwert In der Chlor- und Glucoseausscheidung bestehen zwischen Diabetikern und Normalen keine sicheren Veränderungen

Eine große Rolle im Kohlenhydrathaushalt spielt auch das Kalium und das mit ihm eng verknüpfte Phosphat

Insulin führt beim gesunden und zuckerkranken Organismus zu einer starken Abnahme von Serumphosphat Adrenalin und Glucoseinjektionen machen das gleiche nicht nur beim intakten Pankreas sondern auch beim Diabetiker vor allem im Koma wodurch hier manchmal sehr ungleiche Komplikationen (Kaliummangelerscheinungen mit Atemlahmungen usw.) eintreten können Starker langdauernder Kaliummangel kann im Experiment sogar diabetogen wirken

Kaliummangelerscheinungen treten auch bei gesteigerter Diurese auf z B im Koma Hier haben sie vor allem nach den wichtigen Untersuchungen von HOLLER u Mitarb (1946) eine erhöhte therapeutische Bedeutung erlangt (vgl den Abschnitt Therapie des Coma diabeticum) Der schwere Diabetiker erleidet auch erhebliche Einbußen an organischem Phosphor und Magnesium wie entsprechende Harn- und Blutanalysen zeigen

Schließlich sei noch die wichtige Bedeutung des Schwefels im Kohlenhydrathaushalt kurz besprochen Hier wirken fast ausschließlich seine organischen Verbindungen Doch sind auch der elementare Schwefel und seine anorganischen Verbindungen wie sie in zahlreichen Quellen enthalten sind beim zuckerkranken Menschen und beim alloxan diabetischen Tiere wirksam und zwar antidiabetisch was für entsprechende Bädungen therapeutisch ausgenutzt wird Wahrscheinlich muß der Schwefel vorher erst in organische Bindungen übergehen In der Nahrung wird er ganz überwiegend nur in dieser Form als Methionin und Cystin aufgenommen Entscheidend für den Kohlenhydratumsatz sind hier die SH (Sulphydryl Thiol) Gruppen Solche Gruppen finden sich in den für den Kohlenhydratstoffwechsel wichtigsten Fermenten Mercaptoenzyme genannt Dazu gehören Hexokinase Carboxylase Pyruvatoxydase sämtliche Dehydrasen des Citronensäurecyclus und wahrcheinlich auch die Phosphorylase

Einwirkung von Oxydationsmitteln schädigt die Sulphydrylfunktionen der Mercaptoenzyme und kann so zu Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels führen In dieser Richtung wirken vor allem das Alloxan das alle am Kohlenhydratstoffwechsel beteiligten Mercaptoenzyme inaktiviert Die Alloxanresistenz bestimmter Tierarten ist durch ihren besonders hohen Blutglutathiongehalt bedingt

Auch die Harnsäure die dem Alloxan chemisch sehr nahe steht kann diabetogen wirken. So hat GRIFFIT geradezu einen Harnsäurediabetes beschrieben der allerdings nur bei langdauernder schwefelfreier Ernährung d. h. Fehlen von Glutathion eintritt. Befunde die von anderer Seite bestritten werden und jedenfalls nicht gesetzmäßig sind.

Zahlreiche S-H Verbindungen wirken blutzuckersenkend. Glykogenansatz in der Leber vermehrend und sogar antidiabetisch. Dazu gehören Bal, Cystin, Glutathion, Methylthiourazol, Sulfamithioverbindungen und ähnliche Stoffe. Einzelne S-H Verbindungen sollen auch die A-Zellen des Inselapparates spezifisch schädigen, so daß die  $\beta$ -Zellen das Übergewicht bekommen und schwere, manchmal tödliche Hypoglykämie resultieren, bei welchen sogar Glucosezufuhr versagt was sonst nur bei schwersten toxischen Insulinenomen der Fall ist.

Schwefel und Schwefelverbindungen wie Cystin und Thiourazol können den sonst bei partieller Pankreatektomie auftretenden sogenannten SANDMEYER Diabetes unterdrücken. Diese Einwirkung fehlt beim total pankreatektomierten Tiere und ist beim menschlichen Dm in schweren Fällen nur angedeutet. Auch dies spricht für den Angriffspunkt der S-H Verbindungen an den Inselzellen. Während Insulin zu einem Anstieg von Glutathion in Blut und Muskulatur führt, geht der Dm mit einer Hemmung der Synthese dieser S-H Verbindungen einher was sich in niedrigen Blut- und Organwerten und im Auftreten von Produkten einer unvollständigen Synthese wie Glutamylcystein äußert.

Schwefel kann offenbar beim Diabetiker nicht normal fixiert werden, so daß die S-Bilanz bei dieser Krankheit oft negativ ist. Ähnlich wie beim Kochsalz besteht auch beim Schwefelstoffwechsel Abhängigkeit von innersekretorischen Drüsen, speziell Hypophysenvorderlappen und Nebennierenrinde. ACTH und Cortison steigern etwa parallel mit Hyperglykämie und Glykosurie den Glutathiongehalt des Blutes, bedingt durch vermehrte Ausschwemmung aus den Organen, besonders der Niere, wo S-H-Mangel die tubuläre Puckresorption beeinträchtigt und damit die Nierenschwelle für Glucose herabsetzt.

## b) Über Wesen und Pathogenese des menschlichen Diabetes mellitus

Seit der Entdeckung des süßen Geschmacks des Diabetikerharns durch WILLIS (1675) und dem Nachweis, daß es sich dabei um Zucker handelt, genau 100 Jahre später (1775) durch DOBSON, haben sich die Ärzte um die Erkenntnis des Wesens des Dm bemüht. Einen großen Schritt weiter führte dann 1855 der Zuckerstich von CLAUDE BERNARD, aber auch er konnte nur feststellen, daß vom Zentralnervensystem eine Harnzuckerausscheidung hervorgerufen werden kann. Die Basis für ein weiteres Eindringen in die hier vorliegenden Probleme konnte aber erst die Entdeckung des Pankreasdiabetes durch J. v. MERING u. O. MIN-KOWSKI im Jahre 1889 und dann später die auf dieser Entdeckung basierende Herstellung des Insulins durch BANTING u. BEST u. Mitarb. 1922 bringen.

B. NAUNYN, der Lehrer von J. v. MERING u. O. MIN-KOWSKI, war Anfang dieses Jahrhunderts der erste, der eine Theorie der Pathogenese dieses Leidens brachte. Er stellte in das Zentrum seiner Vorstellung die diabetische Dystrophie d. h. die Unfähigkeit des Zuckerkranken, Dextrose und Stärke wie in der Norm als Glykogen (Zoaamylon) zu speichern. Eine Neoglykogenie lehnte er ebenso ab wie eine primäre Oxydationschwäche des diabetischen Organismus.

Nach NAUNYN waren es dann vor allem die nach ihm besten Kenner dieser Krankheit, O. MIN-KOWSKI (Z) und C. v. NOORDEV (Z), die mit ihrer langen Zeit umkämpften Theorien hervortraten. Wenn diese heute im wesentlichen auch nur noch historischen Wert haben, so seien sie doch kurz geschildert, da in beiden richtige Vorstellungen enthalten sind.

Zur Erklärung von Hyperglykämie und Glucosurie des Diabetikers gibt es logischerweise normale Nierentätigkeit vorausgesetzt 2 Alternativen Entweder wird weniger Zucker als in der Norm verbrannt oder es wird vermehrt Zucker gebildet oder beides trifft zusammen Die erste Anschauung verfocht O MINKOWSKI die 2 C v NOORDEN die 3 die meisten anderen Kliniker Auch ich habe diesen Standpunkt mit gewissen Abänderungen in der ersten Auflage dieses Buches (1930) und auch später vertreten

Betrachten wir kurz die wichtigsten Argumente welche für die beiden Haupttheorien vorgebracht wurden

Die Hauptgründe für die MINKOWSKISCHE Nichtverbrauchstheorie waren folgende

1 Beim maximalen D m wird zugeführte Glucose quantitativ wieder ausgeschieden

2 Das Verhältnis  $\frac{D}{N} = \left( \frac{\text{Dextrose}}{\text{Stickstoff}} \right)$  ist beim schwersten D m so hoch daß auch aller aus Eiweiß ableitbare Zucker im Harn erscheint

3 Der respiratorische Quotient  $\frac{CO}{O_2}$  ist beim maximalen D m auf einen so niedrigen Wert von etwa 0.71 eingestellt daß fast nur eine Eiweiß und Fettverbrennung vorliegt Auch Zuckerzufuhr vermag ihn nicht in die Höhe zu treiben

4 Acidose und Ketonurie die wichtigsten Zeichen des schweren D m kommen außerhalb der Zuckerkrankheit nur da vor wo wie z B im Hunger keine genügenden Kh Mengen zur Verfügung stehen

Die Hauptargumente für C v NOORDENS Überproduktionstheorie waren folgende

1 Im schweren D m ist die Leber in der Regel praktisch glykogenfrei

2 Der Hauptanstieg des Zuckers erfolgt in den Lebervenen

3 Isoliert untersuchte Organe insbesondere die Muskeln maximal diabetischer Tiere zeigen in den besten Untersuchungen stets eine deutliche Zuckeroxydation

4 Die hauptsächlich wenn nicht ausschließlich in der Leber sich abspielende Ketonkörperbildung ist nicht an die Zuckerverbrennungsfähigkeit sondern an den Glykogenvorrat dieses Organes geknüpft

Es liegt nicht im Rahmen dieser Darstellung mich kritisch mit den vorgebrachten Gründen für die beiden vorgebrachten Theorien auseinanderzusetzen (vgl dazu die erste Auflage dieses Buches S 270f) da wie schon gesagt die genannten Theorien heute nur noch historisches Interesse besitzen Erwähnt sei nur daß neuere Untersuchungen von BEARN u Mitarb entgegen der Überproduktionstheorie feststellten daß die Leber des Diabetikers nur etwa gleichviel Traubenzucker produziert wie die des Gesunden

Die Entdeckung des *Insulins* konnte damals nicht genügend aus gewertet werden da sie den beiden Autoren nicht oder nur ungenügend bekannt war Vor allen Dingen aber haben erst die Untersuchungen der letzten Jahrzehnte gelehrt daß der D m kein reines Inselproblem ist sondern daß eine Fülle von extrapankreatischen Einwirkungen vor allem von seiten der anderen Inkretdrüsen und des Zentralnervensystems bei ihm vorhanden sind oder wenigstens vorhanden sein können so daß man bei ihm mit Recht von einer Kombinationskrankheit spricht (HOUSSAY KATZSCH BERTRAM GRAFE u a.) Allerdings scheint es mir daß man heute diese extrapankreatischen Faktoren zu sehr überbewertet und vergißt daß sie in der Regel erst dann zur Wirkung kommen und kommen können wenn der Inselapparat versagt Dieser aber ist wie wir heute wissen in jedem Zuckerkranken fast immer erblich minderwertig angelegt Warum das so ist werden wir wohl nie

erfahren da bei allen Konstitutionen und Vererbungsvorgängen ein tieferes analytisches Eindringen uns in der Regel versagt ist

Folge die kongenitale Schwäche ist die gesicherte Tatsache daß die Grenzen der insularen Leistungsfähigkeit gegenüber der Norm von Geburt an mehr oder weniger herabgesetzt ist Es gibt einen primären Pankreisdibetes der zur Manifestation kommt ohne Einwirkungen von außen abgesehen von unzuweckmäßiger Nahrung In der Mehrzahl der Fälle kommt es über zu mehr oder weniger starke Belastungen der verschiedensten Art beim Inselsystem wie vor allem die Arbeiten von JOHN der letzten Jahre gezeigt haben Zu ihnen gehören nicht nur innerlich reitorische Einwirkungen fast aller anderen Inkretedrüsen sondern auch schwere Infektionen hochgradige körperliche und seelische Belastungen Fettsucht Entzündungen von Leber Gallenleiden Pankreatitis Arterio Sclerose Schädeltrümen usw

Hier treffen kongenital herabgesetzte Leistungsfähigkeit und vermehrte Beanspruchung in unheilvoller Weise zusammen und es entwickelt sich der sekundäre D m Ein normaler Inselapparat kann hier wie die Tierversuche zeigen weitgehend standhalten aber der diabetische Mensch besitzt einen solchen nicht

Beim Tier muß das Inselsystem entweder chirurgisch (durch partielle Pankreatektomie) oder toxisch (durch Alloxan oder andere Gifte) geschädigt werden bis es in seiner Leistungsfähigkeit im Kohlenhydratstoffwechsel zusammenbricht so daß ein D m entsteht

Gewiß ist der D m nicht ausschließlich ein Insulinmangelproblem wenn dieses auch durchaus im Zentrum steht weil es keinen D m beim Menschen ohne diesen Mangel gibt sei er absolut oder relativ und weil nur das Inkret sowohl die Verwendung des wichtigsten Brennstoffs des Lebens garantiert als auch die Überproduktion von Glucose verhindert Dazu kommt aber wie erst Untersuchungen der letzten 3 Dezennien lehrten eine genügende Versorgung des Organismus mit S H Gruppen (Merkaptoenzyme Glutathion schwefelhaltige Co Enzyme) Sie sind aber bei einigermaßen normaler Ernährung im Organismus des Zuckerkranken stets vorhanden und ihre Bedeutung konnte nur unter vollkommen unphysiologischen und auch im Diabetikerorganismus nie vorliegenden Bedingungen festgestellt werden

Für einen normalen Ablauf des Kohlenhydratstoffwechsels und alle mit ihm verbundenen Stoffwechselvorgänge ist ein normaler Blutzucker unentbehrlich Um ihn aufrecht zu erhalten besitzt der Organismus ein außerordentlich vielseitiges und vielfaches Sicherheitssystem (vgl das Kapitel über Blutzuckerregulation) Der Hauptfaktor ist aber das Insulin Dieses Inkret kann durch keine anderen Sicherungsvorgänge ersetzt werden Nur einen relativen Insulinmangel können sie vorübergehend oder teilweise ausgleichen

Der D m des totalpankreatektomierten Tieres sowie des Menschen ist in den entscheidenden Punkten wenn auch selbstverständlich nicht auf der ganzen Linie das Negativ der Insulinwirkung (vgl das Kapitel über Insulin) Es fehlen 1 die extrahepatische Verwertung und Verbrennung des Zuckers 2 die Glykogenbildung 3 die Fettsäurebildung aus Kohlenhydrat 4 die Eiweißsynthese aus Zwischenprodukten des Kohlenhydratstoffwechsels

An den Stellen an denen das Insulin in die Teilvorgänge des intermediären Stoffwechsels eingreift müssen wir wahrscheinlich auch die Störungen beim D m vermuten Es sind das vermutlich die Phasen an denen das energieliefernde Adenosintriphosphat beteiligt ist wahrscheinlich schon an der ersten durch die Hexokinase bewirkten Aufbaustufe der Umwandlung von Glucose in Glucose 6 Phosphat ferner bei der oxydativen Decarboxylierung der Brenztraubensäure und der Verwertung der aktiven Essigsäure im Citronensäurecyclus für Fett und Aminosäureumsatz

An diesen beiden Hauptstellen müssen wir wohl bei D m eine Blockierung oder weitgehende Hemmung annehmen Ob es allerdings die einzigen sind das können wir heute noch nicht sagen

Ob außerdem bei D m noch der S H Gruppenstoffwechsel leidet ist durchaus möglich aber vorläufig noch nicht bewiesen Sicher sind die S H Gruppen wie schon oben erwähnt beim Diabetiker der richtig ernährt ist in genügender Art und Menge vorhanden aber wir wissen vorläufig nicht ob sie durch irgendwelche pathologischen Prozesse chemischer oder physikalischer Abwandlung daran gehindert sind ihre Funktion z B bei der wichtigsten Bildung der Vercaptoenzym richtig auszuüben Vorläufig haben wir meines Wissens keine Anhaltspunkte dafür daß der Schwefelstoffwechsel im Diabetikerorganismus in seinen wichtigsten Phasen anders verläuft als beim Normalen

Die Pathogenese des D m ist ebenso wie der normale K h Stoffwechsel so ungeheuer kompliziert und trägt so viel ungelöste Tatsachen in sich daß wir noch nicht imstande sind eine Theorie aufzustellen Auch J KURZAV spricht in seinem ausgezeichneten Schlußkapitel seiner Darstellung der Grundzüge der Physiologie und Pathologie des Kohlenhydratstoffwechsels (Z) nur von dem Versuch einer pathogenetischen Analyse des Diabetes mellitus

Wir verfügen heute bereits über eine Fülle von Bausteinen zu einer befriedigenden und allseitig anerkannten Theorie der Zuckerkrankheit aber wir können sie noch nicht zu einem Gebäude zusammensetzen wissen auch noch gar nicht ob wir den richtigen Bauplan haben Und was wir darüber schreiben ist weitgehend subjektive Betrachtungsweise und fußt auf dem gegenwärtigen Stande unseres Wissens der morgen schon überholt sein kann In diesem Sinne möchte ich auch meine Darstellung aufgefaßt wissen

## Literatur

## I Neuere zusammenfassende Darstellungen des Gesamtgebietes des Kohlenhydratstoffwechsels

- BRETSCHEID F L Der Stoffwechsel der Kohlenhydrate in Physiol Chem Ein Lekt und Handbuch 1 T (1934)
- DOVE C De Glucose insulina et diabete Paris Masson 1945
- FRANK E Pathologie des Kohlenhydratstoffwechsels Basel B SCHWABE 1949
- HAUSSBERGER F Die Pathologie des Diabetes mellitus Erg univ Med V F 3 20 (1930-34 Zitate)
- KURZAV J De Kohlenhydrate im Stoffwechsel OPPENHEIMERS Handb d Biochemie Aufl Ergänzt Werk III 531 (1936) — Grundzüge der Physiologie und Pathologie des Kohlenhydratstoffwechsels Handb d univ Med 4 Aufl Bd VII/ 5 1 (1937)
- LANO K Der intermediäre Stoffwechsel Berlin G timmer Heidelberg Springer 1937
- PIOMAN W W and R W GORR Chemistry of the Carbohydrates New York 1948
- SOSKIN A and R LEVINE Carbohydrate Metabolism 2 ed Univ of Chicago Press 1942
- ZIEGLER E Neuere Ergebnisse über die Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels Bull Galenic I 10 69 u 1 3 (1934)

## II Einzelarbeiten

- DICKENS F Biochem J 3 1676 (1938) — DICKENS F and G E GLOCK Nature (Lond) 167 33 (1930)
- WARBURG O W CHRISTIAN U A GRIESE Biochem Z 25 151 (1933) — WARBURG O and W CHRISTIAN Biochem Z 314 149 (1943)
- LASZT L u L DELLA TORRE Iridung d r Kohlenhydrate Vogel Nature (Lond) 167 33 (1930)
- HELGE O Duodecim (Helsingfors) 74 40 (1938)
- ANDERSON L and J A LOVO Endocrinology (Springfield, Ill) 40 9 (1947)
- CANNON W B and others Amer J Physiol 69 46 (1934) — CRICKSHACK E W H and SIVASTAVA Amer J Physiol 9 144 (1931)



- DOHAN F C and F D W LUCKEN Endocrinology (Springfield Ill.) 4<sup>o</sup> 244 (1948)  
 FOA P P and others Amer J Physiol 15: 201 (1949)  
 GRAFE E u F MEYTHALER Arch exper Path u Pharmacol 12: 181 (1947) 131 80 (1948)  
 HAIST P E and C H BEST Science (Lancaster Pa) 91 410 (1940) — Physiologic Rev  
 24 409 (1944)  
 LINK P P Amer J Vet Res 14 150 (1953) ref Diabetes 3 100 (1954) — LUKEW F  
 D W Canad Med Assoc 6: 334 (1951)  
 RICHTER C P Acta neuroveg 9 247 (1954)  
 SOMOGYI M J of Biol Chem 174 189 u 597 (1948) 1:9 217 (1949) 186 513 (1950) 193  
 859 (1952) — SOSKIN S and K LEVINE Amer J Physiol 170 761 (1951) — SOSKIN S  
 R LEVINE and HECHTER Amer J Physiol 131 40 (1941)  
 ZUNZ M et J LA BARRE Arch Internat Physiol 29 265 (1927)

## Die Glucosurie

- CAMPBELL J and others Arch Internat Med 50 952 (1932)  
 HESS H G et C DE DUVE Bull Soc Chim biol (Paris) 3<sup>e</sup> 20 (1950)  
 LOWELL D T S A GRENSPOY and others Amer J Physiol 1:2 709 (1953)

## Der intermediäre Kohlenhydratstoffwechsel

## und seine Beziehungen um Fett und Eiweißstoffwechsel

- BAPANOWSKI T and others J of Biol Chem 180 530 (1949)  
 CORI C F and G F CORI J of Biol Chem 74 473 (1927) 130 733 (1940) 101 55 (1943)  
 189 661 (1952) — CORI C F u OCHOA N W STEIN and C F CORI Biochim et Bio  
 physica Acta 7 304 (1951)  
 EMBDE G u Mitarb Biochem Z 55 301 (1913) — Z physiol Chem 88 246 (1913) 93  
 94 (1914)  
 FISCHER F G Erg Enzymforsch 8 180 (1939)  
 HARDEN A and W LUDOW Proc Chem Soc Lond 21 169 (1900)  
 JOHNSON R B and others J of Biol Chem 180 629 (1950) 18<sup>o</sup> 205 (1950) 189 221 (1951)  
 KNOOP F Hofmeisters Beitr 6 150 (1905) — Z physiol Chem 67 488 (1910) 1 257  
 (1911) 146 267 (1925) — KNOOP F u C MARTIUS Z physiol Chem 24<sup>o</sup> 1 (1936) 08  
 238 (1939) — KRESS H A Biochem J 29 1901 (1935) — Adv Enzymol 8 191 (1943) —  
 Biochim et Biophysica Acta 4 249 (1950) — Brit Med Bull 9 97 (1953)  
 MANN T and C LUTWAK MANN Biochem J 48 XVI (1951) — MARTIUS C and  
 F LYNN Adv Enzymol 10 16, (1950) — MEYERHOF O u K LOHMANN Biochem Z  
 271 80 (1934) 2 3 73 413 (1934) 2, 77 (1935) — MEYERHOF O Biochem Z 1:6  
 (1937) — MEYERHOF O and L S BECK J of Biol Chem 106 109 (1944)  
 NEUBERG C Biochem Z 56 506 (1913)  
 POBISON R and others J of Biol Chem 1 0 603 (1947)  
 TAYLOR J F and others J Biol of Chem 173 591 u 619 (1948)  
 WARBURG O u W Christian Biochem Ztsch 80: 40 (1939) 814 149 (1943)  
 WEIL MAHERRE H Biochem J 02 XI (1952)

## Die Beziehungen des Kohlenhydratstoffwechsels um Fett und Eiweißstoffwechsel

- BARANOWSKI T and T R NEDERLAND J of Biol Chem 180 543 (1949)  
 CHAIKOFF J L and J J WEBER J of Biol Chem 76 813 (1928) — CHAIKOFF J L  
 and others J of Biol Chem 190 229 438 (1951) 194 413 (1952) — CHAMBERS G (unter  
 G Lusk) Amer J Physiol 90 Nr 2 (1929)  
 GEELMUYDEN Erg Physiol 1 274 (1921) 2 1 (1933) 30 1 (1930) — GRAFE E u  
 CH WOLF Dtsch Arch Inn Med 10 201 (1912)  
 KOEHLER A E and others J of Biol Chem 140 811 (1941)  
 LUSK G Science of nutrition 4 Aufl Philadelphia und London Saunders 1928  
 MACLEOD J J R Kohlenhydratstoffwechsel und Insulin deutsch von GREMMELS  
 Berlin Springer 1927 — The fuel of Life Princeton Univ Press 1928  
 NOORDEN C von u S ISAAC Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung 8 Aufl Berlin  
 Springer 1927  
 PFLUGER M Das Glykogen und seine Beziehung zur Zuckerkrankheit 2 Aufl Bonn  
 V Hages 1905  
 ROSENFELD G Erg Physiol 18 118 (1950)  
 STETTIN W DE and G E BOXER J of Biol Chem 106 271 (1944)  
 THANNHAUSER S Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselerkrankheiten München  
 J F Bergmann 1929  
 WEINHOUSE S and B FRIEDMAN J of Biol Chem 191 707 (1951)

## Die Acidose

- CRASSOUSIS M Dtsch Z Verdgs usw Arch 3 291 (1940) — CULLEN W and JOVÁŠ  
 J of Biol Chem 07 541 (1923)  
 DODDS E C and H ROBERTSON Lancet 1930 641

- ENDRESS Dtsch Arch klin Med 146 51 (1905)  
 FISHER P Amer Med Sci 2 384 (1901)  
 HALDANE B and PRIESTLEY J of Physiol 3 270 (1900) — HALDANE H and POULTON J of Physiol 3 90 (1908) — HARPURER, A u H FRESENER Z exper Med 41 768 (1900) —  
 HENDRIKSEN u HASSELBALCH Biochem Z 46 403 (1912)  
 KUGELMANN H Klin Wochr 1930 1903  
 PETERS G 1 Aufl dieses Buches S 251 (1930)  
 SCHWENKENBECHER A Z klin Bed 134 320 (1933) — SLYKE D VAN J of Biol Chem 52 495 (19 —)

*Die hormonale Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels*

(siehe auch vorhergehende Literaturangaben)

- ALIVATOS J G and others J med Assoc 1 1098 (1905) — APPEL W u Mitarb Z f ges exper Med 1 4 345 (1904)  
 BEST CH H and others J of Physiol 94 107 (1939) — BURGER M Z inn Med 311 (1947) — BISSINGER E u E J LESSER Biochem Z 169 398 (19 6) — BLUM F Dtsch Arch klin Med 71 146 (1901) — Pflugers Arch 93 617 (190 ) — BORNSTEIN P J of Biol Chem 90 513 (1953) — BORNSTEIN J E REID and F G YOUNG Nature (Lond) 168 903 (1951) — BRODY KAHN R W and J A MURSKY Arch of Biochem 90 10 (1948) —  
 BURGER M Klin Wochr 1930 104 — Fortsch d Diagnose und Therapie 1 1 (1900) —  
 BURGER M u E KLOTZBUCHER Z inn Med 43 (1947)  
 CAMPBELL, J and others Endocrin 4 48 (1904) — CREUTZFELDT W u E TECKLEN BORG Klin Wochr 190 43  
 DUNN J S H L SHERMAN and N G McLITCHIE Lancet 1943 494  
 FELLER D D J L CHAIKOFF and others J of Biol Chem 194 860 (1951) — FERNER H Das Inselsystem des Pankreas Stuttgart Thiemo 1900 — FRIEDMANN and others Z Biol 31 N T 13 (1891) — FOA J S Adv int Med 6 29 (1904)  
 GAYET P et M GUILLAUME C r Soc Biol (Paris) 97 1613 (1907) — GOMORI Bull New York Acad Med. 1 99 (1945)  
 HESS W Schweiz Z allg Path 9 46 (1946) — HEDSWORTH H P Lancet 1939 I 66 118 171 — HOUSSAY B A u A DIASOTTI Pflugers Arch 94 664 (1931) — HOUSSAY B A Vitamins and Hormones 4 187 (1946) u bemaane Höp 9339 (190 ) and others Act endo crinol 14 146 (1954)  
 JOSLIN E P and F H LARLEY Amer J Med Sci 1 6 1 (1908) — Ann Sur 100 629 (1934) — JOSLIN E P and others The treatment of the Diabetes in litus 9 ed Phila delphia Lea and Febiger 1950 — JONES A Hdb d inn Med 4 Aufl VII 149 (1900)  
 KALANT Proc Soc exper Biol a Med 86 617 (1954) — KIMBALL C P and J R MURLIN J of Biol Chem 58 33 (1923) — KÖHLER V u A FLECKENSTEIN Dtsch Arch klin Med 180 530 (1942) 191 518 (1944) 192 (1947) 194 568 (1949)  
 LAMBERT P P et autres Ann Endocrin 10 90 (1904)  
 LI C H M SIMPSON and H M EVANS Endocrinology (Springfield Ill) 44 71 (1949) —  
 LI C H and others 21st Harvey Lect 31 (1901) — LONDON E S u N KOTSCHNEFF Arch exper Path u Pharmacol 1 0 384 (1933) — LUNDHARCK K Yale J Biol a Med 23 533 (1900)  
 MORNICKER G Klin Wochr 1901 647 1906 130 — MÜLLER W A Dtsch med Wochr 1904 37  
 SAKA O J of Physiol 1 1 401 (1902) — SANDMEYER J A M Biol XXXI NT 13 (1891) — SOVOGYI M Endocrinol 49 774 (1901) — STAUT H L SINN and O R BEHRENS Science (Lancaster Pa) 11 6 3 (1903) — STEIGERWALD H Medizinische 19 4 1497  
 TERBRUGGEN A Klin Wochr 194 434 — TRENDLENBURG P Die Hormone Bd II S 209 Berlin Springer 1909  
 VERZAR F The influence of corticoids on enzymes of carbohydrate metabolism Vitamin a Hormon 10 297 (195 )  
 WARREN S H and LE COMPTRE The Pathology of Diabetes mellitus 3 ed Philadel phia Lea and Febiger 1950 — WEITZEL G Z Physiol Chem 300 53 (1900) 3 204 (1901) — WILDER R M Arch Int Med 89 36 (19 6)  
 YOUNG F G Lancet 193 73 — Biochemic J 3 513 (1938) — Proc Amer Diab Assoc 10 11 (1950) — Brit Med J 19 1 116 — Rec Progr in Horm Res 8 491 (1903)  
 ZIEGLER E Bull Galemica (Lern) 1 10 68 13 (1904) — ZUZY E et S L BARRE Arch of internat Physiol 29 6 (1977) u C r Soc Biol (Paris) 99 631 (19 3)  
*Die endokrinoendokrine Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels*  
 ASCHNER M Pflugers Arch 146 (191 )  
 BAUER H J of Endocrin 14 13 (1904) — BRULSCH TH H DRESSEL u L LFVY Z exper Path u Th r 21 308 (19 0)  
 CLAUDE BERNARD Leçons de la physiologie expérimentale Paris 1805  
 DESCLAUX P A SUELALAIRAC et L TEYSSAIRE C r Soc Biol (Paris) 143 615 (1949)

FROMELT Klin Wochr 1935 404

GAGEL O Klin Wochr 4 Kongr Verh dtsch Ges inn Med 1947 Klin Wochr 1947, 280 — GILLBORN A Acta neuroveget 9 74 (1954) — GRAFE E Die nervöse Regulation des Stoffwechsels in OFFENHEIMER'S Hdb d Biochem Lrganz W 700 (1936) — CRUNTHEL E N MULHOLLAND u F STRIECK Arch exper Path u Pharmacol 14 36 (1959)

HESS W R Hypothalamus u Thalamus Stuttgart Thieme 1956

OSERDISSE K u W TONNIS Pathophysiologie Klinik und Behandlung der Hypophyseadenome Lrg inn Med N F 4 975 (1953) — Monogr Berlin Göttingen Heidelberg Springer 1954

PATON A and C P PETCH Brit Med J 1954 85

RAYSON S W O FISCHER and W H INGRAM Endocrinology (Springfield Ill) 1 175 (1938) — REISS E Acta neurovegetativa (Wien) 1 40 (1950)

STRIECK F Z exper Med 104 232 (1938)

WEILL J et J BERNFELD Acta neurovegetativa (Wien) 9 178 (1954) Bannerjee 5 Nature 152 329 (1943)

#### Kohlenhydratstoffwechsel und Vitamine

BANNERJEE S Nature (Lond) 150 329 (1943) — BENNET L Kaiser Found Med Bull 1 430 (1953) — BICKNELL F and J PRESCOTT The Vitamins in Medicine 2 Aufl London Heinemann 1947

EULER H v u C HAAFLQUIST Z physiol Chem 299 4 (1951)

HORN Z Z exper Med 108 411 (1940)

LING CH F and B F CHOW J of Biol Chem 206 797 (1954)

SERBELL W H and R S HARREY The vitamins Chemistry Physiology Pathology Vol I—III New York Academic Press (1954) — STEPP E J KUHN u H SCHRODER Die Vitamine und ihre klinische Anwendung 2 Aufl Stuttgart Enke 1944 7 Aufl 2 Bände Bd I (1952) Bd II im Druck ebenda — STEPP W H SCHRODER u E ALTENBURGER Klin Wochr 1952 933

#### Kohlenhydratstoffwechsel und Wasserhaushalt

BLUM L et autres C r Soc Biol (Paris) 93 292 295 (1927) 96 643 (1927) 98 567 (1928) 101 717 718 (1929) — Presse méd 86 1411 (1938) — DU BOIS E F Metabolism in health and disease 3 ed Philadelphia Lea and Febiger 1936

HOFF F Dtsch med Wochr 1932 1869 1933 741 789

MARX H Der Wasserhaushalt des gesunden und kranken Menschen S 227 Berlin Springer 1935

OSERDISSE C Klin Wochr 1954 1 — Dtsch med Wochr 1954 1061

#### Kohlenhydratstoffwechsel und Mineralhaushalt

GRIFFITH M J of Biol Chem 184 89 (1950) — Endocrinology (Springfield Ill) 49 117 (1951)

HOLLER J W J Amer Med Assoc 131 1186 (1946)

MAGNUS LEVY A Die β-Oxybuttersäure Leipzig Vogel 1899

#### Über Wesen und Pathogenese des menschlichen Diabetes mellitus

(vgl auch die Literatur der vorstehenden Abchnitte)

BANTING F G and C H BEST J Lahor a Clin Med 7 251 (1922) 464 (1922) — Trans Roy Soc Canada Ser 1 16 1 (1922) — BEARN A G and others Lancet 608 (1951) — BEPTRAM F Dtsch Med Wochr 1950 134

HOUSLEY B A Amer J Med Sci 193 581 (1937)

GRAFE E Referat 87 Kongr Verh dtsch Ges inn Med S 174 (1951)

JOHN H J Amer J Digest Dis 1949 33 — Amer Int Med 33 975 (1950)

KATZCH G Klinik und Praxis 1 36 (1946)

MERING J v u O MINAOWSKI Zbl klin Med 1859 393 — Arch exper Path u Pharmacol 26 371 (1889)

NAUMY B Der Diabetes Mellitus 2 Aufl S 46 Wien Holder 1906

## 2 Experimentelle Formen des Diabetes mellitus

Um die dunkle Pathogenese der menschlichen Zuckerkrankheit aufzuklären hat man seit 1889 versucht auf experimentellem Wege bei Tieren Diabetes zu erzeugen. Es gelang dies auf die verschiedenste Weise und in mannigfaltiger Form. Wenn man sich auch darüber klar war daß die Ergebnisse der bei Tieren erzeugten Krankheit nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden können, so brachten sie doch vielfach wichtige Beiträge zur Erkenntnis des Wesens auch der menschlichen Zuckerkrankheit. [Engehende Zusammenfassung mit über 200 Zitaten bei F OGILVIE (1952)]

Wir kennen heute folgende Formen des experimentellen Diabetes

- 1 den Pankreasdiabetes
- 2 den Phlorrhizindiabetes
- 3 den Alloxandiabetes
- 4 den contrainsular hormonalen Diabetes
- 5 den S H (Sulhydril Thio<sub>2</sub>-gruppen) Mangel diabetes
- 6 den D m durch die verschiedensten toxischen Substanzen
- 7 den zentralen vrosen Diabetes

### a) Der Pankreasdiabetes

J. LAWLEY war 1788 wohl der erste der die Vermutung aussprach daß der Pankreas der Sitz des D m sei da er bei einem schweren Fall von D m Pankreassteine und Pankreasatrophie fand. BOUCHARDAT (1851) und LANCÉPPEUX (1877) vertraten dann später diese Ansicht zum Teil auf neuem Material gestützt mit großer Bestimmtheit. Aber erst die epochenmachenden Untersuchungen von J. VON MEYER u. O. MINKOWSKI im Nawy'schen Laboratorium in Straßburg 1889 erhoben die Pankreashypothese zur Gewißheit. Dabei handelte es sich wie O. MINKOWSKI mir später einmal erzählte um eine Zufallsentdeckung denn die beiden Forscher experimentierten das Pankreas nicht um seine Bedeutung für den D m festzustellen sondern um eine äußere Sekretion näher zu ergründen. Dabei fiel es ihnen auf daß der Urin ihrer Hunde einen weißen klebrigen Puckstand beim Verschütten auf dem Boden erzeugte. Und zu ihrem Erstaunen bestand die er aus Zucker. Es entwickelte sich ein schwerer maximaler D m der in kurzer Zeit zum Tode der Versuchstiere führte genau wenn auch rascher als der menschliche D m vor der Entdeckung des Insulins.

Charakteristisch in dem klinischen Bilde dieses Pankreasdiabetes wie die Autoren ihn trauten waren hochgradige Abmagerung und Hinfälligkeit trotz oft gesteigerter Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme. Neigung zu Infektionen vor allem septischer Natur und Tod unter dem Bilde schwerster Vergiftung oder hochgradiger Fröschpfung.

Parallel gingen schwerste Veränderungen im Kohlenstoffwechsel in Gestalt massenhafter Zuckerausscheidung und hohem Blutzucker bis zu 500 mg %. Die Glykosurie war so stark daß der Zucker nicht nur aus den Kohlen von Nahrung und Körpermaterial stammen konnte sondern auch maximal aus Eiweiß. Der Quotient  $\frac{D}{Stoffwechsel} = \frac{Exkretion}{Stoffwechsel}$  von MINKOWSKI betrug bei maximalem Pankreasdiabetes stets 28 unabhängig von Art und Menge der Ernährung und vom Hungerzustand. Die Ausscheidung im Hunger betrug wie später HATA GORF u. STABELIN feststellten ein Mehrfaches der Norm wobei allerdings Infektionen und Fieber eine erhebliche Rolle spielten. Wurden diese Komplikationen ausgeschlossen nach dem unter Insulinschutz die Operationswunde ausgeheilt war so gingen nach den Untersuchungen von H. EDERLEIN u. Mitarbeitern die Steigerungen nur bis + 6,0 maximal und + 4,0 im Mittel in die Höhe. Auch für den respiratorisch festgestellten Sauerstoffwechsel sind die Werte auf maximal + 3,0 im Durchschnitt + 1,0. Diese Steigerungen von Eiweiß und Gesamtumsatz unterscheiden den tierischen Pankreasdiabetes grundlegend von dem menschlichen bei dem nur die Ausscheidungen auf 5-60 zeigen werden die Werte im Bereiche der Norm liegen. Dazu kommt daß bei Tieren nur in geringem Maße oder gar nicht eine Ketonurie bzw. Ketonämie auftritt. Wird das Insulin nicht restlos entfernt so gibt es nur vorübergehende Hyperglykämien und Glykosurien. Schon MINKOWSKI hatte das gefunden später dann SANDHOLM näher studiert so daß die experimentelle Diabetes mit ihm genannt wird. Die Form kann wie ALLEN in vielfach variierten Untersuchungen gezeigt hat durch maximale Überernährung vor allem

mit  $\text{Kk d h}$  chronische Belastung und Schädigung des verbliebenen Pankreasrestes (etwa  $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{8}$  der Drüse) in einen echten maximalen Pankreasdiabetes überführt werden

Die geniale Theorie von J VON MERING u MINKOWSKI fand ihre endgültige Bestätigung und Kronung durch die Auffindung des wirksamen Prinzips der Bauchspeicheldrüse des Insulins durch BANTING u BEST

### b) Der Phlorrhizindiabetes

Schon vor der Entdeckung des Pankreasdiabetes fand J VON MEHRING (1886) eine Sonderform von Diabetes bzw Glykosurie durch Injektion des Glykosides Phlorrhizin das aus den Wurzeln von Kernobstbäumen gewonnen wird [Neuere Zusammenfassung über die Gesamtmaterie bei MCKEE u HAWKINS (1945)] Wird dies Pharmakon taglich subcutan in Mengen von 2—3 g am besten gelöst in etwas Alkohol und verteilt in Öl injiziert so erhält man auch einen maximalen D m mit hochgradiger Glykosurie enormem Erweißumsatz einem  $\frac{D}{N}$  mit einem Maximalwerte bis 36 minimaler Zuckerverbrennung Acidose und Gesamtstoffwechselsteigerung Der entscheidende Unterschied gegenüber dem Pankreas und menschlichen D m liegt aber darin daß die Glykosurie nicht durch eine Hyperglykämie bedingt ist Vielmehr ist der Blutzucker entweder normal oder unternormal Bei starkem Hunger kann es sogar fast zu einer Aglykämie kommen

Der Mechanismus ist hier prinzipiell anderer Art als bei allen anderen experimentellen Glykosurien Der Hauptsitz der Störungen wird allgemein in die Nieren verlegt deren Epithelen unter der Einwirkung des Phlorrhizins die Fähigkeit verloren haben den Zucker in den Tubuli rückzuabsorbieren (HAUSSLER POULSON LUNDGAARD u a)

Die Nierenschädigung ist aber keine isolierte Wirkung des Glucosides sondern eine Teilerscheinung einer allgemeinen Vergiftung die auch Leber Darm Muskulatur Unterhaut und vielleicht Nebennieren mit einbegriff (Angiostomieversuche von LONDON u Mitarb)

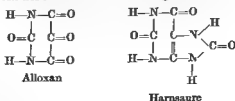
Nach Fortlassen der Injektionen verschwinden sämtliche Störungen ohne Folgen zu hinterlassen

Auch beim Menschen macht Phlorrhizin Glykosurie Kleine Gaben werden zur Nierenfunktionsprüfung benutzt

Wenn auch der Phlorrhizindiabetes sich vom menschlichen Diabetes in vielen wesentlichen Richtungen unterscheidet so besitzt er doch ein gewisses Interesse für eine Sonderform den sogenannten renalen D m oder die renale Glykosurie (vgl Kap Diagnose und die Klinik der sogenannten Diabetes renalis) weil auch diese mit normalen Blutzuckerwerten einhergeht

### c) Der Alloxandiabetes

Alloxan ist das Ureid der Mesoxalsäure mit folgender Strukturformel



Wie aus diesen Formeln hervorgeht besteht zwischen Alloxan und Harnsäure eine nahe Verwandtschaft indem an Stelle der beiden rechten unteren O Atome

bei der Harnsaure das Radikal des Harnstoffs eingetreten ist. Das hat zur unbestätigten Annahme einiger Autoren (z. B. GRIFFITHS) geführt, daß das Alloxan eine Vorstufe der Harnsaure sei.

Obwohl die Chemie des Alloxans schon lange (seit 1862 durch LEBIG) bekannt ist (Literatur und Zusammenfassendes bei C. C. BAILEY 1942 [Z]) hat man sich erst seit 1899 mit den biologischen Wirkungen dieses Körpers befaßt. So fand 1899 WIENER, daß Gaben von Alloxan bei Kaninchen zu Konvulsionen und Tod führten. 1937 stellte JACOBS dann fest, daß die Ursache dieser schweren Schädigungen die Hypoglykämie ist. Die nähere Aufklärung der Alloxanwirkung gelang aber erst 1943 DUNN, SREHAN u. LETCHER, ferner BAILEY u. BAILEY sowie GOLDNER u. GOMORI.

Die 1. Gruppe der Autoren fand eine isolierte Nekrose der LANGERHANS'schen Inseln des Pankreas; die 2. Gruppe entdeckte dann, daß wenn es gelingt, bei den Tieren die tödliche Hypoglykämie durch entsprechende Dosierung zu vermeiden, ein permanenter D. m. sich entwickelt. GOLDNER u. GOMORI u. a. bestätigten diese Angaben für den Hund und weitere Tierarten (Patten, Affen, Vogel usw.).

Die Alloxanwirkung verläuft in 3 Phasen. Injiziert man bei Kaninchen 150 bis 200 mg Alloxan pro kg i. v., so kommt es zunächst für 15—60 min zu einer Hyperglykämie. An diese schließt sich für etwa 8 Std. eine starke Hypoglykämie an. Gelingt es, diese durch Glucoseinjektionen zu überwinden, so setzt nach 24—36 Std. ein permanenter D. m. ein mit schweren Zerstörungen und schließlich Auflösung der  $\beta$  Zellen, während die  $\alpha$  Zellen intakt bleiben. Bei Anwendung der üblichen diabetogenen Mengen bleibt die Wirkung auf das Pankreas beschränkt; werden sie gesteigert, so kommt es zu Degenerationen von Leber und Tubulusepithelien der Nieren. Die hyperglykämische Phase bleibt nach Entfernung der Nebennieren oder Leber und der Eingeweide aus.

Die 2. hypoglykämische Phase wird meist auf eine plötzliche Insulinentleerung aus den zugrunde gehenden  $\beta$  Zellen zurückgeführt. HOUSSAY u. Mitarb. und andere denken mehr an extrapancreatische Faktoren wie Leberschädigung.

Einspritzung von Alloxan führt zu einem starken und plötzlichen Absinken des reduzierten Glutathion im Blut (LEECH u. BAILEY). Wird Glutathion oder Cystein unmittelbar vor dem Alloxan i. v. injiziert, so bleibt der diabetogene Effekt des Alloxans aus (LAZAROW).

Dieser Körper hat sich als ein außerordentlich einfaches Mittel zur Erzeugung von D. m. erwiesen. Beziehungen zur menschlichen Form bestehen höchstwahrscheinlich nicht. Weder wurden hier sichere Mengen von Alloxan gefaßt, noch sind in der Regel die Einzelenschädigungen in beiden Fällen die gleichen oder sehr ähnlichen.

Von einzelnen Autoren ist auf Anregung von BRUNSWIG Alloxan zur Behandlung des menschlichen Hyperinsulinismus herangezogen worden, doch hat sich diese Therapie wegen ihrer toxischen Eigenschaften für die Leber nicht bewährt. WILDER hat sogar Todesfälle mitgeteilt. (Näheres im Kapitel Insulinome.)

#### d) Der kontrainsular hormonale Diabetes

In diesem Kapitel sollen die Formen von experimentellem D. m. kurz beschrieben werden, die durch Injektion von Inkreten, die gegenüber dem Insulin antagonistisch wirken wie diejenigen von Nebennieren, Schilddrüse und Hypophysen vorderlappen (vgl. auch dazu das Kapitel Kohlenhydratstoffwechsel und innere Sekretion) erzeugt werden können.

Am längsten bekannt ist der Einfluß des *Adrenalins*, des Wirkstoffs des Nebennierenmarks. Seine glykosurische Wirkung wurde schon 1901 von F. BLUM entdeckt. Eine subcutane Injektion von  $\frac{1}{4}$ —1 mg Adrenalin oder Suprarenin erhöht

beim gesunden Menschen den Blutzucker um 50—100% während zum Auslösen von Glykosurien meist größere Mengen erforderlich sind. Die Wirkung ist sehr flüchtig und in etwa 1 Std abgelaufen. Sie beruht auf einer gesteigerten Glykogenolyse infolge Aktivierung der Phosphorylase in der Leber.

Es ist bisher nie gelungen auch nicht durch Dauerinfusionen einen D m beim gesunden Tiere mit Adrenalin zu erzeugen, anscheinend auch nicht beim partiell pankreasectomierten.

Das gleiche gilt für das im gleichen Sinne wirkende Glucagon (H G Faktor) des 2. von den  $\alpha$  Zellen des Inselsystems gelieferten Wirkstoffs, der gleichfalls durch Aktivierung einer Phosphorylase in der Leber Glykogenolyse macht (Zus. bei ELERICK u. STAUF).

Daß von der Schilddrüse und ihren Inkreten aus ein D m erzeugt werden kann, ist schon seit den Zeiten von BASEDOW bekannt. Die nach ihm benannte Krankheit der Hyperthyreoidismus geht nach WILDER in 14% der Fälle mit D m einher.

Das wirksame Inkret der Schilddrüse, das Thyroxin, bringt das Leberglykogen zum Schwunden und führt zu einer Überfunktion des schließlich erlahmenden Inselapparates und schließlich bei langdauernder Verabreichung zu einem zunächst passageren, dann permanenten sogenannten metathyreoidalen D m (HOUSSAY u. Mitarb.).

Daß auch von der Hypophyse ein D m herbeigeführt werden kann, ist erst 1931 seit den grundlegenden Arbeiten von HOUSSAY, BIASOTTI und ihren Nachfolgern bekannt. Injektion alkalischer Hypophysenvorderlappenextrakte führt nicht nur bei Tieren, sondern auch beim Menschen zu einem zunächst temporären sogenannten ideohypophysären und schließlich bei wochenlang fortgesetzter Verabreichung bei Tieren zu einem permanenten, irreversiblen metahypophysären D m (DOUTAG) mit Degeneration der  $\beta$  Zellen.

An dieser diabetogenen Wirkung sind der Hauptsache nach, wenn nicht ausschließlich, 2 Hormone des Hypophysenvorderlappens beteiligt, das Wachstumshormon (STH) und das adenotrope Hormon (ACTH). Beide wirken auch für sich allein diabetogen, das letztere über die Nebennierenrinde.

Von dieser kann aber auch primär ein D m hervorgerufen werden, wie schon lange aus der Klinik bestimmter Nebennierentumoren (Phäochromocytome, bestimmte Hypernephrome) bekannt ist. Die häufig mit Glykosurie und seltener mit echtem D m einhergehenden, die wirksamen Substanzen sind die Glykosteroid Cortison, Corticosteron, Dehydrocorticosteron und Oxykortison. Sie alle, besonders das Cortison (compound E), wirken durch Steigerung der Glykoneogenese in der Leber und Herabsetzung der Insulinwirksamkeit zunächst vorübergehend, dann bei starkerer und langdauernder Einwirkung permanent diabetogen. Steroiddiabetes, der auch beim Menschen z. B. bei dem M. Cushing spontan vorkommt.

#### e) SH Mangel diabetes

Eine 5. Form experimentell erzeugten D m möchte ich SH Mangel diabetes benennen, d. h. einen D m durch Fehlen der für den Aufbau der wichtigsten Enzyme (Mercaptoenzyme) notwendigen Sulfhydryl Thiole. Dazu gehören Bal. Glutathion, Cystein, Methylthiouracil, Thiomilch und Thioapfelsäure und ähnliche Thiole. Sie wirken blutzuckersenkend, leberglykogenbildend und dadurch antidiabetisch. Im Organismus selbst kommen wohl nur Cystein und Glutathion in Betracht. Fehlen sie oder sind sie nur in ungenügender Menge vorhanden, was durch geeignete Mangel diät herbeigeführt werden kann, so können die Mercaptoenzyme nicht mehr in genügender Menge gebildet werden und es kommt zur Glykosurie, wenn es auch meines Wissens bisher noch nicht gelungen ist, durch langdauernden völligen Mangel von Cystein und

Glutathion einen echten irreversiblen D m mit Inselfschädigungen herbeizuführen. In diese Gruppe gehört indirekt auch der von GRIFFITHS behauptete allerdings noch umstrittene Harnsäuurediabetes. Angeblich ist er dadurch bedingt, daß die Verarmung des Organismus an SH-Gruppe eine gesteigerte Empfindlichkeit nicht nur gegenüber Alloxan, sondern auch gegenüber Harnsäure, dessen Harnstoffderivat besitzt.

### f) Experimenteller Diabetes durch verschiedene toxische Substanzen

In dieser Gruppe seien eine Reihe von toxischen Substanzen zusammengefaßt, denen gemeinsam ist, daß sie durch direkte Wirkung auf den Inselapparat diesen erschöpfen und schließlich die  $\beta$ -Zellen zur Degeneration mit anschließendem D m bringen. Die wichtigste derartige Substanz, das Alloxan, wurde schon oben gesondert besprochen. Weitere Substanzen sind Dialursäure, Barbitursäure, Hydroascorbinsäure, Ninyhydrin, Isatin, Xanthuronsäure und ähnliche Substanzen. Chemisch besitzen sie sämtlich die Struktur cyclisch gebauter Dicarboxylverbindungen.

Die Aufzählung ist sicher nicht vollzählig, da anzunehmen ist, daß in Zukunft noch ähnliche weitere derartige Stoffe mit diabetogener Wirkung gefunden werden. Schließlich sei erwähnt, daß es noch eine andere große Reihe chemischer Substanzen gibt, die bei hoher Dosisierung und empfindlichen Organismen Hyperglykämie und Glykosurie hervorrufen können. Dazu gehören sämtliche Narcotica, außer dem rasch verbrennenden Alkohol, ferner Strychnin, Coffein, Chrom, Quecksilber und Uranverbindungen (Lit. bei NEUMANN). Die Erzeugung eines permanenten D m scheint allerdings mit diesen Stoffen nicht möglich zu sein.

### g) Der zentralnervöse Diabetes

Seit der berühmten Figure von CLAUDE BERNARD (1855) ist es bekannt, daß auch vom Zentralnervensystem aus eine Glykosurie erzeugt werden kann. CLAUDE BERNARD traf mit seinem Zuckerstich am Boden des 4. Ventrikels zwar nicht ein Zentrum, wohl aber abführende Bahnen, die auf dem Wege über den Sympathicus und die Splanchnici zu den Nebennieren führen und dort eine Adrenalinausschüttung hervorrufen, so daß hier im Endeffekt eine Adrenalinglykosurie vorliegt.

### Literatur

- ALLAN F. M. Glycosurie and Diabetes. Boston 1913.  
 BAILEY C. C. and BAILEY J. Amer. Med. Assoc. 1: 1165 (1943). — BAILEY C. C. Alloxan diète. Vitam. & Horm. 36: (1949). — BERNARD CLAUDE. Leçons de la physiologie expérimentale 101. Paris 1855. — BLUM F. Dtsch. Arch. Klin. Med. 1: 146 (1901). — BOUCHARDET A. Du diabète sucré. Mémoire de l'Académie de médecine. Paris 1851. — BRUNSCHWIG A. and others. J. Amer. Med. Assoc. 14: 41 (1944).  
 CRAWLEY T. London Med. J. 1: 36 (1888).  
 DUNN J. S., H. L. SHEKHAN and N. G. B. McLEITCH. Lancet 1917: 484.  
 ELDRICH H. u. A. STAUB. Dtsch. med. Wschr. 19: 6 (1907).  
 ENDERBY H. H. GLATZEL u. P. U. Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 139: 0 (1919).  
 FALTA W., GROTE u. STÄHELIN. Hofm. Beitr. 10: 193 (1907). — FROMELT. Klin. Wschr. 1918: 404.  
 GOLDNER M. and C. GOMORI. Endocrinology (Springfield Ill.) 33: 297 (1943). — GRIFFITHS J. of Biol. Chem. 160: 83 (1948). 164: 259 (1950).  
 HÄUSSLER. Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 133: 130 (1930). — HORSSAY B. A. u. A. BLASOTTI. Pflügers Arch. 2: 664 (1931). — HORSSAY A. and others. J. Amer. Med. Assoc. 19: 14 (1945). — Science (Lancaster Pa.) 10: 197 (1945). — HORSSAY M. A. Vitam. and Horm. 4: 187 (1946).  
 JACOBI. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 3: 407 (1933).  
 MCKEE F. M. and W. B. HAWKINS. Phlorizin, glycosurie. Physiologic Rev. 23: 255 (1945).  
 LANCFREUX E. Bull. de l'Académie de médecine II. ser. tome VI p. 46. Paris 1877. — LAZAROW A. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med. 61: 441 (1946). — Proc. Amer. Diab. Assoc.



0 3 (1949) — LFECH and BAILEY J of Biol Chem 154 525 (1949) — LONDON F S and others Lit bei McKEE and HAWKINS — LUNDGAARD Biochem Z 261 221 (1933) 13  
 514 (1934)  
 MERING J v 3 Tag d Dtsch Ges f inn Med Verh S 18, (1880) — MERING J v u  
 MINKOWSKI Zbl Klin Med 393 (1889) — Arch exper Iath u Pharmacol 26 371 (1889)  
 NEUMANN Toxikologie Hdb d inn Med 4 Aufl Bd 1, Druck (1907)  
 OBERDISSE K u W TUNNIS Die Tumoren im Sellagebiet Erg d inn Med u Kl 19,3  
 and als Monographie Berlin Göttingen Heidelberg J Springer 19,3 — OGILVIE R F  
 Vitam and Hormon 10 183 (1952)  
 LOULSSON L Z exper Med 71 117 (1933)  
 PANDON S W Endocrinol 21 17, (1938)  
 SANDMEYER Z Biol 31 N F 13 (1891) — STRIECK F Z exper Med 104 232 (1938)  
 WIENFR H Arch exper Iath u Pharmacol 42 37, (1899) — WILDER R M Arch  
 nt Med 34 236 (1906) — Proc Amer Diab Assoc 6 389 (1946)  
 YOUNG F G Brit Med J 71, (1944) 1167 (19,1) — Biochemie J 39 51 (194,) —  
 roc Amer Diab Assoc 10 11 (1900)

### 3 Spontane nichtdiabetische Glykosurien und Hyperglykämien beim Menschen

Nicht jede Hyperglykämie und Glykosurie beim Menschen ist diabetischer  
 Natur wenn sie auch in dieser Richtung stets verdächtig sind

Es gibt sehr zu denken daß von 1946 Kranken von JOSLIN u Mitarb [9 Aufl  
 253 und 718 (1952)] mit zeitweiser Zuckerausscheidung der Jahre 1900 bis 1935  
 93 = 9 9% einen manifesten D m bekamen

Das Hauptmerkmal nicht diabetischer Hyperglykämien und Glykosurien ist ihr  
 transitorischer Charakter nur die renale Glyk osurie (D renalis) mit erniedrigtem  
 Blutzucker macht hier eine Ausnahme

BLOTNER u HYDE fanden bei einer Massenuntersuchung von 45600 jungen  
 Menschen hinsichtlich ihrer Wehrfähigkeit in 0 8% der Fälle eine Glykosurie In  
 08 Fällen lag ein echter D m vor in 126 eine transitorische Glykosurie und in 33  
 eine renale Glyk osurie

Bei einer großen Enquete des Diabetes Detection Komitees der American Diabetes  
 Association (1949) die viele Zehntausende von Menschen umfaßte schwankte die  
 Zahl der Glykosuriker zwischen 1 2—4 3% (WATSON BLOTNER McBRIDE u  
 Mitarb )

Für die Gesamtbevölkerung der USA berechnet MARBLE (Zi in Treatment of  
 Diabetes (1952)] 3 5—4 0% Glykosuriker davon etwa die Hälfte echte Zucker  
 krankheit

Hauptursachen dieser nicht diabetischen Hyperglykämien und Glyk osuriensind

- 1 abnorm große orale Zuckerezufuhr
- 2 renaler Diabetes
- 3 extra pankreatische innersekretorische Krankheiten
- 4 zentralnervöse Störungen
- 5 Leber Nieren Herz und Tumorkrankheiten
- 6 Infektionen besonders mit Fieber
- 7 Aufnahme toxisch wirkender Pharmaka

1 Die alimentäre Glucosurie ist physiologisch Jede Zuckerart die im Blute  
 erst hat einen gewissen Schwellenwert jenseits dessen der Zucker im Harn er  
 scheint Die Mengen sind bei den einzelnen Zuckerarten etwas verschieden Sie  
 ergeben

für Traubenzucker bei etwa	150—180 g
Fruchtzucker	120—150 g
Rohrzucker	150—200 g
Milchzucker	120 g

Voraussetzung sind Darreichung in kurzer Zeit und normale Darmresorption. In dies Gebiet gehört auch so paradoxes auch! Hunger mag der zuerst von F. HOFMEISTER beschriebene Hungerdiabetes richtiger wohl als Hungerglucosurie zu benennen. Er tritt dann ein, wenn nach längerem Hunger oder langer hochgradiger Unterernährung besonders mit  $\text{K}^+$  auf einmal wieder große Mengen von  $\text{K}^+$  genossen werden. Die Glucosurie kann bis zu 4% betragen, verschwindet aber in der Regel in den ersten Tagen. Ursache ist eine plötzliche Überbelastung des im Hunger stark inaktivierten Inselapparates, wie sie auch nach den schweren Hunger- und Unterernährungsjahren in den letzten Kriegs- und Nachkriegsjahren beider Weltkriege in der sprunghaften Zunahme des  $\text{Dm}$  besonders in Deutschland in die Erscheinung trat.

In das gleiche Gebiet gehört wahrscheinlich auch der zuerst von HOFFE und SEYLER beschriebene sogenannte Vagantendiabetes, besser Vagantenglucosurie genannt, bei Landstreichern. Dabei durften aber auch Alkohol und Leberschädigungen eine Rolle spielen.

2. Hinsichtlich Vorkommen und Wesen der sogenannten renalen Glucosurie sei auf das Kapitel Diagnose des  $\text{Dm}$  und renaler Diabetes verwiesen.

3. Nicht nur das Pankreas mit seiner inneren Sekretion (Insulin und Glucagon), sondern auch fast alle anderen Inkretdrüsen greifen in den  $\text{K}^+$  Stoffwechsel ein und zwar in einer insulinantagonistischen Weise. Seite 555 ist dies näher geschildert (vgl. dazu auch die Darstellung von J. KUHNAU (Z) und mein Referat auf der 59. Tagung der deutschen Gesellschaft für innere Medizin (1951)).

Diese Inkretdrüsen sind Schilddrüse, Hypophysenvorderlappen und Nebennieren. Sie machen im allgemeinen ihren glykosurischen Einfluß nur dann geltend, wenn ihre Inkrete in übernormaler Menge ins Blut übertreten und der kompensierende Inselapparat dadurch zu sehr überlastet wird. Die hier in Betracht kommenden Krankheiten sind bei der Schilddrüse die Thyreotoxikosen, beim Hypophysenvorderlappen die Akromegalie und der M. Cushing, bei den Nebennieren Marktumoren (Phäochromocytoeme) sowie Tumoren und Hyperplasien der Nebennierenrinde.

Die Thyreotoxikosen, die Überfunktionskrankheiten der Schilddrüse, gehen nach JOSLIN u. LAHER in 28–39% mit einer Glykosurie einher, am häufigsten der Vollbluttedow, vor allem der primäre.

Noch häufiger ist die Hyperglykämie nach Belastungen (lat. bei ANDERSON u. MEANS), GOLDBERG u. LUTZ finden bei dieser Gruppe sogar in 90% eine Herabsetzung der  $\text{K}^+$  Toleranz. Bei den beiden Hypophysenvorderlappen-Erkrankungen Akromegalie und M. Cushing sind die Prozentzahlen der Glucosurie ähnlich hoch. Die Angaben schwanken zwischen 2–40% (DAVIDOFF u. CUSHING, COLWELL, COOPER, HALL u. POOT u. a.). In etwa der Hälfte handelt es sich um echten  $\text{Dm}$ .

Samtliche Überfunktionskrankheiten der Nebennieren können zu einer Hyperglykämie und Glucosurie führen. Meist ist sie periodisch wie beim Phäochromocytom und beim Hypernephrom. In seltenen Fällen kommt es auch zum echten  $\text{Dm}$  (lit. und eigene Beobachtungen bei LOHMANN). Auch Injektionen sämtlicher Hormone der Nebenniere machen bei geeigneter hoher Dosierung Glykosurien in geringerem Grade diejenigen des Nebennierenmarkes (Adrenalin und Noradrenalin) in stärkerem Grade. Die Glucocorticoide der Rinde wie Cortison, Corticosteron, Dihydrocorticoesteron und Oxy corticoesteron sowie das die Rinde stimulierende ACTH, das adrenocorticotrope Inkret des Hypophysenvorderlappens.

Überproduktion der Geschlechtsdrüsen oder Injektion entsprechender Präparate rufen keine Glykosurie hervor. Wohl aber führt die Schwangerschaft trotz ihrer Herabsetzung der Inkretsekretion in 5–13,6% der Fälle (WILLIAMS u.

Mitarb) bei Zuckerbelastung sogar in 20—80% (FRANK u NOTHMANN PICHARDSON u BITTER u a) zu einer Glucosurie und zwar ohne Hyperglykämie was für ihre renale Genese spricht. In den letzten Schwangerschaftsmonaten mit einsetzender Milchsekretion tritt zur Glucose oft Lactose in den Harn über.

4 Auch Erkrankungen des Gehirns jeder Art können mit Hyperglykämien und Glucosurien einhergehen (vgl. die zusammenfassenden Darstellungen von GAGEL BODECHTEL OBERDISSE TONNIS sowie die entsprechenden Abschnitte in Bd V des Handb. der inneren Medizin 4. Aufl.)

Selbst eine Luftemblase zwecks Encephalographie kann dazu führen (MADEP u a). Den gleichen Effekt können auch psychische Störungen haben, insbesondere schwere Psychosen depressiver Art, Epilepsien, vereinzelt sogar schwere Neurosen.

Ebenso findet sich gar nicht so selten eine meist vorübergehende Verschlechterung des Dm bei sehr schweren seelischen Belastungen. Daß man sogar durch Suggestion des Trinkens eines süßen Getränkes eine Blutzuckersteigerung herbeiführen kann, haben Hypnoseversuche von KRAUSE gezeigt.

5 Nieren- und Circulationskrankheiten, insbesondere auch die Arteriosklerose, führen im allgemeinen nur dann zu einer Hyperglykämie oder Glucosurie, wenn Nierengefäße oder Nierenparenchym erkrankt sind. In das Gebiet gehört wohl auch das Absinken der Zuckertoleranz und die Neigung zu Hyperglykämien im höheren Alter.

Eine Sonderform stellt die merkwürdige, genetisch noch nicht befriedigend geklarte Hyperglykämie und Glucosurie bei manchen Fällen von schwerem Myocardinfarkt dar. Sie ist hier nicht isoliert, sondern geht mit Fieber, Leukocytose und Senkungsbeschleunigung der Erythrocyten einher, fast wie bei einem akuten Infekt.

Auch bei Kranken mit malignen Tumoren, auch außerhalb der Nieren, werden Hyperglykämien und Glucosurien beobachtet (vgl. die Studie von A. MARBLE Diabetes und Krebs). Die Genese ist hier erst recht rätselhaft.

Hinsichtlich der Störungen des K<sub>H</sub>-Haushaltes bei Lebererkrankungen sei auf das spätere Kapitel Lebererkrankungen in der Klinik des Dm verwiesen.

■ Daß bei Infektionskrankheiten mit und ohne Fieber transitorische Hyperglykämien und etwas seltener auch Glucosurien vorkommen, haben ROLLY u. OPFERMANN (1913) sowie FREUND u. MARCHAND (1916) festgestellt, und spätere Autoren haben es immer wieder bestätigt. Werden derartige Kranke mit 100 g Glucose belastet, so kommt es sogar nach WILLIAMS u. DICK (108 Fälle) in 41% zu einer Glucosurie. Besonders scheint dazu die Meningitis zu neigen (FEDERER, FERGUSON u. BARR).

Die Ursache dieser K<sub>H</sub>-Stoffwechselstörungen ist wahrscheinlich ein zentralnervöser Reiz des Fiebers bzw. des infektmachenden Agens auf die zentralnervösen Regulationszentren im Hypothalamus und auf die Leber, die nach SCHUT sehr rasch und weitgehend ihr Glykogen verliert, wobei es noch unentschieden ist, ob dieser hepatische Angriff direkt oder indirekt über den N. splanchnicus sich vollzieht. Nur in sehr seltenen Fällen kann die transitorische Hyperglykämie und Glucosurie in einen permanenten Dm übergehen.

7 Die letzte Gruppe umfaßt die Schädigungen des K<sub>H</sub>-Stoffwechsels durch toxisch wirkende Pharmaka, an der Spitze das Phlorrhizin und das Alloxan. Im vorigen Kap. S. 579 sind diese Dinge bereits besprochen.

Angriffspunkte für die hier beobachteten Schädigungen sind vermutlich Zentralnervensystem, Leber und Nieren (Albuminurie und Tubulnekrosen). Auch mit Säuren und hypertomatischen Kochsalzlösungen intravenös gegeben, lassen sich Hyperglykämien und in sehr seltenen Fällen auch Glucosurien erzeugen. Auch beim Menschen kommt das gelegentlich vor.

Anhangsweise sei noch erwähnt daß auch nach sehr großen Aderlasssen vereinzelt Hyperglykämien beschrieben sind die wahrscheinlich durch plötzliche Störungen des Gewebstoffwechsels infolge plötzlichen Flüssigkeitsentzuges bedingt sind

Alle die genannten Schädigungen sind beim Menschen transitorischer Natur und klingen bei Beseitigung ihrer Ursache ab Eine Einschränkung der Nahrungszufuhr auf 100—150 g in den ersten Tagen trägt zur raschen Normalisierung bei

### Literatur

- ANDERSON Studies on bloodsugar and glycosuria in exophthalmic goiter Copenhagen Levin u Munksgaard 1933
- BLOTNER H and HYDE New England J Med 9 895 (1943) — J Amer Med Assoc 181 1109 (1946) — BODECHTEL G Zur Klinik des vegetativen Nervensystems Ref auf der 54 Tg d Dtsch Ges f innere Med Verh 5 51 (1948) — McBRIDE W H J Missouri Med Assoc 41 7 (1949)
- COGGESHALL and H POOT Endocrinology (Springfield Ill) 6 1 (1940) — COLWELL A P Medicine (Baltimore) 6 1 (1927)
- DAVIDOFF L M and H COSMINO Arch Int Med 39 701 (1947) — Diabetes Detection Proc Amer Diab Assoc 11 60 (1950)
- FEDERER New England J Med 33 342 (1945) — FERROUOV and BARR Ann Int Med 41 173 (1944) — FRANK E u M NOTHMANN Münch med Wschr 140 1433 — FREUND H u F MARCHAND Arch exper Path u Pharmacol 26 (1916)
- GAGEL O Bau und Leistung des vegetativen Nervensystems Ref auf der 54 Tg d Dtsch Ges f inn Med Verh 12 (1948) — GOLDBERG u LUFT Acta med scand (Stockh) 130 1 (1949)
- HOFMEISTER F Arch exper Path u Pharmacol 20 (1889) — HOPPE SEYLER H zit bei B NAUNY (Z) Aufl 213 (1900)
- JOSLIN E P and LAHEY Ann Surg 100 69 (1934)
- KRAUSE H Z klin Med 11 563 (1932)
- LOHMANN V Dtsch med Wschr 19 0 138
- MADER klin Wschr 193 676 — MARBLE A New England J Med 211 330 (1934) — MEANS H H The thyroid and its diseases 2 Aufl Philadelphia London Montreal Lippincott 1948
- OBERDISCH K u W TONNIS De Tumoren im Sellagebiet Erg inn Med 1903
- RICHARDSON and BITTER Amer J Obstetr 4 360 (1931) — ROLLY F u OPPERMANN Biochem Z 18 20 (1913)
- SCHUT Beitr Klin Tbk 8 75 (1915)
- WATSON C Endocrinology (Springfield Ill) 20 845 (1939) — WILLIAMS Boston Med a Surg J 19 163 (1905) — WILLIAMS and WELLS Quart J Med 2 493 (1909) — WILLIAMS and DICK Ann Int Med 8 801 (1931)

## 4 Ausscheidung harnfremder Kohlenhydrate im Urin

Außer der Glucose treten im Harn unter besonderen Verhältnissen auch andere Zuckerarten auf Es sind dies Lactose Sucrose Pentosen und vielleicht Heptose

### a) Die Lactosurie

Bei schwangeren Frauen beobachtete schon 1800 BLUT das Auftreten eines Disaccharides das 27 Jahre später HOFMEISTER u KALTENBAUM als Lactose identifizierten Dieser Zucker dreht wie Glucose die Ebene des polarisierten Lichtes nach rechts vergart aber nicht was differentialdiagnostisch sehr wichtig ist

Der Nachweis geschieht am besten durch die Schleimsäureprobe (weißer Niederschlag des Harns nach Kochen und Eindickung mit konzentrierter Salpetersäure und Abkühlung im Eisschrank) Die Schleimsäure hat einen Schmelzpunkt von 215 C

Bei der Lactosurie handelt es sich um einen physiologischen harmlosen Vorgang in den letzten Schwangerschaftsmonaten und in der Stillzeit wenn Milchzucker aus den Milchdrüsen in denen er gebildet wird ins Blut übertritt was gehäuft

bei Milchstauungen besonders beim Abstillen in die Erscheinung tritt. Er kann parenteral nicht in seine beiden Komponente Glucose und Galaktose gespalten werden und hat zudem einen niedrigen Nierenschwellenwert, so daß er leicht in den Urin übergeht. Lactosurie findet sich in 5,4—13,6% bei schwangeren Frauen stets in geringen Mengen, selten über 20 g pro die, meist in Verbindungen mit sehr kleinen Mengen von Glucose. Bei Belastung mit 100 g Glucose kommt es fast stets dazu und zwar ohne Hyperglykämie (Lit. bei WATKINS).

#### b) Galaktosurie

Galaktose (Chemisches siehe S. 547) tritt spontan nur sehr selten in den Harn über. REUSS (1905) war wohl der erste, der dies beschrieb. SCHPEIBER (1903), HUDSON u. Mitarb. sowie FOX u. Mitarb. FLURY u. BERGER u. a. haben neuerdings behauptet, daß Galaktosurie bei Säuglingen und Kleinkindern ein lebensbedrohendes Leiden sei, das mit Fieber und schweren Leberschädigungen einhergeht und ohne Behandlung mit völlig milchfreier Diät tödlich enden kann. Galaktosurie kommt auch bei schweren Leberschädigungen und im Fieber spontan vor. Normalerweise wird der Nahrungsmilchzucker in Glucose und Galaktose im Darm gespalten und nach Resorption in der Leber zu Glykogen synthetisiert, sofern die Leber intakt ist. Bei Leberschädigungen kann es besonders bei Kindern bei sehr reichlicher Milchnahrung zu einer Galaktosurie kommen (GOPPEST). Belastung mit 40—50 g Galaktose dient als Leberfunktionsprobe. Werte über 3 g in 5 Std. sprechen für Schädigungen dieses Organs.

Manchmal kommt es bei Kindern und vereinzelt auch bei Erwachsenen zu paroxysmalen Ausscheidungen dieses Zuckers. BANSI, MASON u. TURNER, NORMAN u. FOSHEVER u. a. haben solche Fälle beschrieben. BRUCK u. PAPOPORT nehmen eine Störung im Fermentsystem der Leber an, welche die Umwandlung von Galaktose in Glykogen verhindert, vielleicht durch Fehlen oder Mangel der spezifischen Galaktokinase. Der Diabetiker vermag Galaktose bei intakter Leber fast in normalem Umfange zu verwerten und sie wirkt auch (Lit. siehe KUHNAV) hier antiketogen (REE, SCHWARZMANN) (Lit. bei v. LEBERUR [ZII]).

Nach FRANK u. NOTHMANN drückt hohe Galaktosekonzentration im Blute die Blutglucose auf 13 mg % herab, ohne hypoglykämische Erscheinungen zu machen, was für das von PEDER u. SILVELL beschriebene Substitutionsphänomen spricht.

#### c) Fructosurie (Lävulosurie)

Das Auftreten von linksdrehendem Zucker im Harn beschrieb 1884 zuerst SEEGEN, STROUSSE u. FRIEDMAN und viele andere bestätigten es.

Das spontane Vorkommen bei Nichtdiabetikern ist ungeheuer selten. Bis 1937 vermochte BLATHERWICK aus der Weltliteratur nur 34 Fälle zusammenzustellen, zu denen in den letzten beiden Dezennien noch etwa ein weiteres Dutzend hinzu kommt. E. FRANK sprach (1932) von einem Lävulosdiabetes.

JOSELYN und seine Schüler (Z<sub>II</sub>) sahen in ihrem ungeheuren Material von etwa 45000 Fällen von Diabetikern Fructosurie nur 4 mal (MARRLE u. SMITH) und nur bei Juden.

In mehreren Fällen handelte es sich um Geschwister, so daß anscheinend hereditäre und rassische Verhältnisse eine Rolle spielen (BLATHERWICK u. a.). Fructosebelastung verstärkt die Fructosurie, so daß NEUBAUER 15—17% Lävulose im Harn wiederfand. Die Glucosebelastungskurve ist dabei stets normal. Die Nierenschwelle ist für diesen Zucker, der angeblich im Blute länger kreist als Glucose, nach SOISALO herabgesetzt, aber die Hauptstörung liegt zweifellos in der Leber, die normalerweise mit der Fructokinase, Phosphorfructokinase und anderen Fermenten die Umwandlung in Glykogen vornimmt.

An welcher Stelle des Fermentystems bei der Fructosurie die Störung liegt ist vorläufig noch unbekannt. Eino intakte Leber vermag bei Belastungen Fructose gut zu verarbeiten so daß auch dieser Zucker zur Funktionsprüfung der Leber herangezogen wurde (H. STRAUSS).

Der Nachweis der Fructose im Harn ist leicht da dieser Zucker reduziert und vergärt aber die Ebene des polarisierten Lichtes doppelt so stark nach links wie die Dextrose nach rechts dreht. SELWANOFF hat eine besondere Probe mit Resorcin zum qualitativen Nachweis angegeben.

Die Fructosurie ist harmlos und bedarf keiner Behandlung. Sie kann herabgesetzt werden durch Fortlassen fructosehaltiger Nahrungsmittel wie Honig, Kunsthonig und Obst aber auch dann verschwindet sie nicht ganz. Merkwürdiger Weise wirken auch Leberpräparate vor allem B 12 (Cytobion) herabsetzend.

Bemerkenswert ist weiter daß die Fructosurie ähnlich wie die Galaktosurie mit erniedrigten Glykämiewerten einhergeht. Eine Sonderfrage ist das gleichzeitige Vorkommen von Fructose neben Glucose im Diabetiker. Sie wurde von F. UMBER (Z<sub>1</sub>) der geradezu von einer diabetischen Fructoglucosurie sprach bejaht von BORCHARDT LICHTWITZ (Z<sub>2</sub>) u. a. verneint. SLAV (Z<sub>3</sub>) fand in seinem gewaltigen Diabetikerkrankengut nur einmal das Zusammentreffen dieser beiden Zucker im Harn. In diesem Falle handelte es sich um ein leichtes D in bei einer jungen Jüdin die 7 Jahre später an Lebercirrhose starb so daß die Möglichkeit einer schon länger bestehenden Leberschädigung

...lag. Eine Fehlerquelle in der Beurteilung bei schwach alkalischem Urin deckten schon 1890 LOBRI DE BRUN u. v. ECKENSTEIN auf. Sie fanden daß in diesem Milieu z. B. bei Cystitis Fructose spontan in Glucose sich umlagern kann. Therapeutisch ist wichtig daß Fructose sowohl bei oraler als auch bei intravenöser Zufuhr viel rascher und vollständiger zu Leberglykogen und Muskelglykogen aufgebaut wird als Glucose. Schon MINKOWSKI wies nach daß beim Zuckerkranken Fructose im Gegensatz zu Glucose fast rastlos zur Glykogensynthese und Energiebeförderung verwandt wird während die normale Leber Fructose rasch in Glucose umwandelt was die diabetische Leber anscheinend wegen Mangel der dazu nötigen Fermente nicht vermag (Zusammenfassendes bei A. STUTZMANN und OLNEY).

#### a) Die Sucrosurie

Der Übertritt von Rohrzucker bei zweifacher Nahrung ist meines Wissens bisher nur zweimal beschrieben worden und zwar von HOFESCH (1931) und ELWIG (1932). ANISOWSKA PLATZCK (1939) Diese Anomalie geht mit außerordentlich hohen spezifischen Gewichten umher (1070—1145) was zur Entdeckung der Störung führte.

Rohrzucker reduziert die FEHLWASCHESKE Lösung. Es ist vorläufig noch unklar wie und wo das Disaccharid im Körper aufgebaut wird wenn es bei vollkommener zuckerfreier Nahrung im Harn erscheint und bei parenteraler Darreichung stets quantitativ niedriger ausgeschieden wird. Es scheint mir daher diesen Beobachtungen gegenüber eine gewisse Skepsis am Platze zu sein.

#### e) Pentosurie

Der fünfgliedrige Zucker Pentose der physiologisch in den Nucleinsäuren enthalten ist tritt sehr selten als chronische essentielle Störung in den Harn über. SILKOWSKI und JASTROWITZ haben im 1884 zuerst beschrieben. DERMAY fand

bis 1943 nur 163 Fälle in der Weltliteratur. Bei Lebensversicherungsuntersuchungen von 62000 Menschen waren es nur 12 Fälle (MARGOLIS BLATHERWICK) bei JOSLIN und seinen Mitarbeitern nur 10 (MAPPLE). Bei systematischen Massenuntersuchungen von New Yorker Studenten beobachtete LASKER die Anomalie 175mal. Stets handelte es sich um 1 (+) - Xyloketose. Zum Nachweis dient die Orcinprobe von TOLLENS BIAL (Rotviolett dann Grünfärbung bei stark eingedampfter salzsaurehaltiger Lösung). Pentosen reduzieren nach längerem Kochen vergären aber nicht (LEVERNE und LA FORGE). Sehr selten ist das Vorkommen von Arabinose. Die Pentosurie ist ausgesprochen erblich nach LASKER recessiv nach SCHULTZ dominant. Betroffen sind fast ausschließlich Juden und zwar vorwiegend Männer.

In einer Familie konnten von SCHULTZ 4 Fälle in der weiteren Verwandtschaft 5 Fälle von renaler Glucosurie und 1 Fall von Schwangerschaftsdiabetes festgestellt werden. In anderen Pentosurikerfamilien wurden auch Fälle von DM gefunden. Sehr selten kommt beides kombiniert vor. JOSLIN u. Mitarb. verfügen über einen derartigen Fall bei einer 18jährigen Jüdin. Übergänge sind meines Wissens nie beschrieben worden.

ENKLEWITZ u. LASKER sahen in der Glucuronsäure die Muttersubstanz der Xylose. Da Fütterung dieser Säure die Xylosemenge im Harn stark vermehrte, wobei die Umwandlung in den Nieren vor sich gehen soll. Diese angeblichen Zusammenhänge sind aber noch unbewiesen und mir unwahrscheinlich. Sicher erscheint, daß bei einer anderen Pentose der Ribose der Zellnucleinen die Umwandlung von der 6-Phosphogluconsäure über die 3-Keto-6-phosphogluconsäure und 5-Ribulose Phosphat zum 5-Ribose Phosphat führt.

Aber gerade die Ribose erscheint nicht im Harn des chronischen Pentosurikers und es ist bisher meines Wissens unbekannt, ob für die Xylose ein ähnlicher Entstehungsmodus wie für die Ribose gilt. ALEXANDER CAMBRIDGE HOWARD u. v. NOORDEV (Z) behaupteten, daß Leber- und Darmstörungen eine Pentosurie herbeiführen können. Angesichts des konstitutionellen Charakters der Erkrankung konnten solche Erkrankungen aber höchstens die Rolle eines auslösenden Faktors spielen.

Die spontane Pentosurie ist eine durchaus harmlose Anomalie, die allerdings nie verschwindet, aber ihren Träger auch nie hinsichtlich Gesundheit und Leistungsfähigkeit belastet. Eine Therapie ist daher auch nicht nötig. In manchen Fällen soll Fortlassen der Hauptträger von Pentosen und deren Polymerisationsprodukten der Pentosurie nämlich von Obst und Gemüse die Größe der Pentosenausscheidung herabsetzen.

Von der spontanen konstitutionellen Pentosurie ist die alimentäre Form zu unterscheiden. Die kleinen in vegetabilischen Nahrungsmitteln stets vorhandenen Mengen von Pentosen und vor allem von Pentosanen werden im intermediären Stoffwechsel stets verbrannt oder anderwertig verwertet, so daß sie nie im Harn erscheinen. Belastet man aber wie GRAFE u. REINWEIN es taten den Organismus mit größeren Mengen von Xylose (30–50 g), so gehen davon etwa 30–40% in den Harn über. Der Rest wird verbrannt und zwar nicht nur beim Gesunden, sondern auch was therapeutisch wichtig ist, beim Diabetiker. Dafür sprechen die Erhöhung des respiratorischen Quotienten  $\frac{CO_2}{O}$  sowie die ausgesprochene spezifisch dynamische Wirkung auch beim Zuckerkranken. Obwohl die Xylose ein Stimulans für die Insulinproduktion ist wie Injektionen in die A. pancreaticoduodenalis von GRAFE u. MEYTHALER zeigten, kommt es auch beim schwersten Diabetiker nie zu einer Steigerung der Glucosurie. Hinsichtlich der therapeutischen Bedeutung der Pentosen bei Diabetikern sei auf das entsprechende Kapitel der Therapie verwiesen.

## f) Haptosurie

ROSENBERGER fand 1906 im KOSSILSchen Laboratorium einmal einen 7 gliedrigen Zucker. Da später meines Wissens niemals mehr ein ähnlicher Befund veröffentlicht ist, so liegt der Verdacht eines Irrtums nahe, obwohl die Autorität von A. Kossel dahinter stand.

Erwähnt sei, daß sowohl im Organismus von Pflanzen als von Tieren (Leber und Erythrocyten) frei oder als Phosphorsaureverbindung im intermediären oxydativen Kohlenstoffwechsel eine Heptose auftritt und zwar die Ketose d Sedoheptulose (NORDAHL HOPECKER u. Mitarb.).

Im Urin des Menschen ist sie allerdings meines Wissens nie gefunden, anscheinend auch nie gesucht worden.

## Literatur

- ALEXANDER Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 8 53 (1914)  
 DANIEL W. Klin. Wschr. 1931 1 — BLOT zit. bei HOFMEISTER — BLATHERWICK N. P. Practitioner's Library New York: Appeton Century 1937 — BORCHARDT zit. LICHTWITZ (Z) — BRUCK W. and P. POPOFF Amer. J. Dis. Childr. 6 (1915)  
 CAMPBELL and HOWARD Brit. Med. J. 7:7 (1909)  
 DERIVACK South. Med. J. 36 587 (1943)  
 ELMER KRASOWSKA u. PLAECK Actamed scand. (Stockh.) 101 (1939) — EYEWITZ and LASER J. Amer. Med. Assoc. 10 98 (1933)  
 FLURY M. et H. BERGER J. Génét. humaine 4 1 (1905) — FOX F. G. and others Brit. med. J. 4 (1934) — KRAKE E. u. NOTMAN Munch. med. Wschr. 19 0 1433 — FRANK F. Istanbul Contrib. to Clin. Sci. 94 (1933)  
 COPPER Berl. klin. Wschr. 1 1 10 — GRAVE E. u. F. METZGER Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 1 181 (1927) 131 50 (1938) — GRAVE E. u. H. REINERT Dtsch. Arch. klin. Med. 1 3 646 (1932)  
 HOESCH Klin. Wschr. 1934 13 — HOFMEISTER F. Z. physiol. Chem. 1 101 (1877) — HOECKER B. L. and others Federat. Proc. 1 219 (1933) — HUDSON F. P. and others Brit. Med. J. 24 (1904)  
 KALTENBACH J. P. Z. physiol. Chem. 2 340 (1878) — KLECKER A. Dtsch. Arch. klin. Med. 11 603 (1913)  
 LASKER, M. Amer. J. Clin. Path. 9 495 (1900) — LEDERER J. v. Das Pankreas in C. OPPENHEIMERS Hdb. d. Biochem. 2 Aufl. Erg. W. 8 907 (1936) — LEVENE and LA FORGE J. of Biol. Chem. 10 411 (1913) — LOBBY DE BRUYN u. V. ECKENSTEIN Ber. dtsch. chem. Ges. 9 308 (1893)  
 MARBLE A. Amer. J. Med. Sci. 183 827 (1931) med. Sci. 17 349 (1929) — MARBLE A. u. SMITH Hammed. 106 24 (1937) — MAROOLIS H. M. Amer. J. Med. Sci. 177 (1929) — MASON and TURNER Amer. J. Dis. Childr. 50 309 (1933) — MIKOWSKI O. zit. bei B. NATHAN Der Diabetes mellitus (Z) (1906)  
 NEUBAUER O. Munch. med. Wschr. 1906 38 — NORDAHL A. and DISFTH Acta chem. scand. (Copenh.) 4 446 (1951) — NORMAN and FOSHERER Amer. J. Dis. Childr. 66 513 (1943)  
 OLOEN T. I. tanbul Contrib. Clin. Sci. 2 286 (1933)  
 PEINER W. and SILLER Arch. Int. Med. 54 (1934) — PETERS A. v. Wien. med. Wschr. 1906 799 — PER J. H. and A. S. SCHWARZMAN J. of Biol. Chem. 96 717 (1932) — ROSENBERGER F. Dtsch. Arch. klin. Med. 84 603 (1907)  
 SALIKOWSKI u. JASTROWITZ Zbl. med. Wiss. 7 6 (1884) — SCHREIBER K. Klin. Wschr. 19 34 — SCHULTZ A. Onduzoekken over pentomurie Amsterdam N. V. Maatsch. Kosmos 1938 — SEGEN Zbl. med. Wiss. 1 6 (1884) — SOHIALO Acta Soc. Medic. fenn. Duodecim 14 1 (1933) — STRAUSS H. Dtsch. med. Wschr. 1913 1790 — STRAUSS and FRIEDMAN zit. bei BLATHERWICK — STUEHLFAUTH K. Ärztl. Forsch. 4 414 (1911)  
 WATKINS J. of Biol. Chem. 80 35 (1919)

## E Der Diabetes mellitus

**Einführung:** Unter Diabetes mellitus (D. m.) wird zweckmäßig jede langdauernde mit Hyperglykämie und Glykosurie einhergehende Störung des Kohlenhydratstoffwechsels infolge primärer oder sekundärer Insuffizienz der Insulinproduktion verstanden. Gegen diese Definition läßt sich geltend machen, daß unter ganz besonderen experimentellen Bedingungen bei Tieren das Insulin für die Zuckerverbrennung nicht unbedingt erforderlich ist. SOXKY u. Mitarb. fanden



daß bei einem Blutzucker von 700 mg % zwischen leberlosen Tieren mit und ohne Pankreas in der Zucker-erverbrennung kein Unterschied besteht. Je mehr aber die Blutzuckererzählung unter diesen abnorm hohen Wert absinken um so mehr verschlechterte sich die Glucoseoxydation beim pankreaslosen leberlosen Tiere gegenüber dem leberlosen mit Pankreas. Selbstverständlich sind solche theoretisch sehr interessanten Experimente für den menschlichen Diabetes praktisch ohne jede Bedeutung.

Normalerweise ist die Insulinproduktion für die Zucker-verbrennung entscheidend. Pathologisch kann das Inselsystem versagen sowohl primär durch eine lokale Erkrankung bei normalen Ansprüchen an seine Tätigkeit wie sekundär infolge erhöhter Anforderungen, die von anderen Stellen des Körpers an es heran treten. Dazu gehört von äußeren Faktoren eine dauernde Überbelastung mit hohen Kohlenstoffmengen von inneren Faktoren eine abnorm starke Gegenregulation von seiten der Hypophyse der Nebenniere der Schilddrüse oder des Zentralnervensystems.

Auch gesteigerte Insulinzerstörung oder vermehrte Glykogenbildung oder ein noch unbekannter Faktor (HIMSWORTH) können so wirken.

In allen diesen Fällen ist der von Haus aus minderwertige Inselapparat nicht imstande den vermehrten Bedarf zu decken und die normale Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels bricht zusammen so daß Hyperglykämie und Glykosurie auftreten.

Diese Regulation ist ein außerordentlich komplizierter weitgreifender Vorgang der trotz mehrfacher Sicherungen sehr vulnerabel ist.

Testobjekt für eine Schädigung sind Auftreten von Hyperglykämie und Glykosurie infolge ungenügender Insulinproduktion. Es ist zweifellos richtig wenn KATSON, PANNHORST, JONES und auch ich selbst den Diabetes als eine Regulationskrankheit auffassen wobei in jedem Falle festzustellen wäre ob ein primäres oder sekundäres Versagen des Inselapparates vorliegt bzw. an welcher Stelle des Regulationsmechanismus die Störung sitzt (antagonistische Einwirkung anderer Inkretdrüsen Nervensystem usw.).

Die Meinungen darüber in welchem Umfange beim menschlichen Diabetes das eine oder das andere vorliegt gehen erheblich auseinander. Während HIMSWORTH, CONSTANTIN u. a. der Ansicht sind daß der primäre Inseldiabetes viel seltener ist als andere Entstehungsarten nehmen FRANK, GRAFE u. a. (vgl. auch mein Referat auf der Internistentagung 1951 in Wiesbaden) das Gegenteil an. Die Entscheidung im Einzelfalle ist meist sehr mühsam und schwierig oft unmöglich.

**Historisches.** Das Wort Diabetes stammt aus dem griechischen *διαβαίνειν* = hindurchgehen und zeigt daß die Krankheit schon im Altertum bekannt war [Historisches in der Monographie des Rockefeller Institutes von F. M. ALLEN u. Mitarb. sowie bei H. u. J. SCHUMACHER (1956)]. Schon der Papyrus Ebers zur Zeit von Moses erwähnt die Krankheit ebenso chinesische Ärzteberichte 600 J. vor Christi ferner eine alte Vedaschrift die schon die Süßigkeit des Harns kannte. Paracelsus (1493—1541) beschrieb den weißen Trockensatz des verdampften Harns hielt ihn aber für Salze.

1675 entdeckte THOMAS WILLIS den süßen Harngeschmack, neu 100 Jahre später (1775) stellte DOBSON zuerst fest daß er durch Zucker bedingt ist. Der Zusatz mellitus stammt von CULLEVEN (1709—1790) der damit endgültig die Abtrennung vom Diabetes insipidus vornahm.

Weitere grundlegende Entdeckungen sind die schweren Pankreasveränderungen 1788 durch CRAWLEY, der Obstgeruch der Kranken durch MARSHALL (1798) das Aceton durch POTTERS (1857) das Coma diabeticum durch KUSSMAUL (1874) die Inselzellen durch LANGERHANS (1869) die Piquette (Zuckertisch) durch CLAUDE BERNARD (1885) der Pankreasdiabetes durch V. MERING u. MINKOWSKI (1889).

Dann setzte die große therapeutische Ära mit NAUNYN MINKOWSKI u NOOR DEN JOSLIN UMBER TALTA und vielen jüngeren Klinikern ein die durch die Entdeckung des Insulins durch BANTING u BEST (1921) und des Depotinsulins durch HAGEDORN (1936) ihre Krönung fand

Die letzten 2—3 Jahrzehnte brachten dann eine Fülle von Entdeckungen auf dem Gebiete experimenteller Diabeteserzeugung die zum Teil auch für den menschlichen D m von großer Bedeutung sind Es sind das der Zwischenhirn diabetes von F STRUCK (unter GRAFE) (1937) der Hypophysendiabetes von F YOUNG (1937) der Steroiddiabetes von INGLE u Mitarb (1940) der Überzuckerungsdiabetes von LUKE u Mitarb (1942) der Alloxandiabetes von DUNN u Mitarb (1943) der Metathyroiddiabetes von HOUSSAY (1944) [Naheres darüber bei H u E SCHUMACHER (1956)]

### a) Vorkommen (Mortalität und Morbidität)

Bei Tieren ist der spontane D m große Parität Bei Hunden und Katzen kommt er bei 1% der Tiere vor 50 Fälle sind bisher von SCHLOTTHAUER MILAP sowie RICKETTS u Mitarb mehrere meist familiäre von J MALA (1951) sowie BLEICH u Mitarb bei der Maus mitgeteilt worden Demgegenüber muß der menschliche D m heute unter die häufigeren Erkrankungen gerechnet werden wenn man von den Kriegs- und Nachkriegsjahren mit dem starken Puckgang der Krankheit absieht Unter den Todesursachen stand der D m vor dem zweiten Weltkriege in Deutschland an neunter Stelle oder wenn man von Unfällen und Selbstmorden absieht an siebenter Stelle Abb 56 von LEMSER zeigt den gewaltigen Anstieg der Diabetesmortalität in 6 Hauptkulturländern Er betrug für Amerika in der Zeit von 1840—1931 fast das 10 fache (von 2,2—22 pro 100000 Einwohner) und ist nach den *Vital Statistics* (abgedruckt in den *Diabetes Abstracts* (vgl auch die enorm große Statistik von DUBLIN u MARKS 1952)) seitdem noch weiter gestiegen bis auf 28,1 pro 100000 (1949) Den gewaltigen Anstieg in USA in den Jahren 1911—1949 zeigt Abb 57 von JOSLIN Auch in Berlin hat sich die Zahl der Todesfälle von Anfang der 70er Jahre bis zur Jahrhundertwende ähnlich wie in USA fast verzehnfacht (von 2,2 auf 20,7 pro 100000)

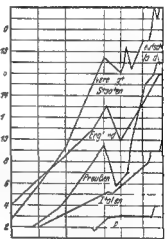


Abb 56 Anstieg d M taltät des Di t s in sechs Län d r von 1840—193 b b t j 100000 E m w t ( h L e v e n )

Die Mortalitätskurven zeigen abgesehen von Japan in dem der D m relativ selten ist in den Jahren des ersten Weltkrieges und kurz hinterher einen mehr oder weniger starken vorübergehenden Knick ehe ein neuer starker Anstieg erfolgt Ds gleiche gilt für den zweiten Weltkrieg Vordie emstarbennachden Reichsstatistiken von 1911—1938 im Durchschnitt rund 17 pro 100000 Einwohner in Ge amt deutschland an dieser Krankheit 1939 waren es 18,5 Spätere Reichsstatistiken wurden nicht mehr veröffentlicht Nur für Bayern verfüge ich dank Mitteilungen von Dr KRIEGER vom Bayer Statistischen Landesamt über einige Zahlen Danach sank die Mortalität in diesem Lande von 90,2 (im Jahre 1939) auf 7,0 Fälle (1944) Im Katastrophenjähre 1915 sprang die Zahl auf 4,9 und sank dann in den Nachkriegsjahren über 628 (1946) 581 (1947) auf 481 (1948) = etwa 5 pro 100000

Einwohner der niedrigsten Quote seit Ende des ersten Weltkrieges und  $\frac{1}{8}$  der Zahlen in USA ab Ähnlich sind die Zahlen von DUBLIN u MAPKS (1952) die für Gesamtdeutschland ein Absinken der Zahlen von 19 3% im Jahre 1938 auf 7 7% im Jahre 1948 errechnen Nach einer Mitteilung von HINSWORTH ging auch in England die Mortalität in den letzten Kriegs- und Nachkriegsjahren um 40% gegenüber den Vorkriegswerten zurück Zu den etwa gleichen Werten (44—51%) kam auch ROTH (1954) für die nördlichen Länder und die Schweiz obwohl diese am Kriege gar nicht beteiligt waren Man muß in diesen sehr eindrucksvollen Abnahmen wohl zweifellos eine sehr günstige Folgeerscheinung der chronischen Unterernährung erblicken Mit der Normalisierung der Ernährung sind die Zahlen wieder erheblich angestiegen wenn auch noch keine größeren Statistiken der letzten Jahre für Deutschland bisher meines Wissens veröffentlicht sind Zweifellosetzte eine erhebliche Zunahme der Neuzugänge bei den Diabetikern erstorgestellten ein in

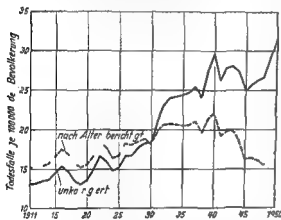


Abb 7 A st g der Mortalität an Diab in USA von 1911—1950 (nach E P JOSLIN)

Würzburg um über das Dreifache schon 1949 und im ersten Halbjahre 1950 gegenüber den Vorjahren Im Prinzip das gleiche wenn auch in geringerem Grade beobachtete auch STEIGER WALT in der Münchener Diabetiker beratungsstelle

Die Morbidität ist verständlicher weise vielschwieriger und unerfakter zu beurteilen so daß es verständlich ist daß die Zahlen hier erheblich streuen 1932 schätzte UMBER die Zahl der Zuckerkranken in Deutschland auf 100—120 000 1935 GROTE auf 136 000 DRESCHER 1935 auf 2 3%<sub>00</sub> LEISER 1937 auf 3 8%<sub>00</sub> Die Zahlung der Reichsärztekammer vor dem Kriege

ergab 4 68%<sub>00</sub> (Weiteres Zahlenmaterial bei C SCHMIDT) Die ländliche Bevölkerung weist fast immer niedrigere Zahlen auf als die städtische So fand NAGEL 1943 für den Gau Mainfranken mit 480 000 Einwohnern auf Grund der Lebensmittel zulagekarten einen Durchschnittssatz von 1 86%<sub>00</sub> der erfaßten Kranken wobei auf die Landkreise 1 28%<sub>00</sub> auf die Stadtkreise 3 93%<sub>00</sub> entfielen 1948 lagen für Westdeutschland auf Grund der Zusatzkarten und Insulinanforderungen die Werte zwischen 3 5—4 5%<sub>00</sub> In diesem Jahre waren jedenfalls in Bayern die Zahlen für die registrierten Diabetiker stark rückgängig und zwar von Januar 1948 mit 4620 auf 3476 im Dezember 1948

Schätzungsweise mußten die Zahlen für die Westzonen nachgewiesener Zucker kranker für das Jahr 1948 höchsten 200 000 betragen haben 1949 und 1950 sind sie nach den schon erwähnten Erfahrungen der größeren Diabetikerforschergestellten erheblich angestiegen Für die Ostzone habe ich keine Angaben erhalten können abgesehen von einer Gesamtstatistik von v KNORR für 1946/1950 mit 0 89%<sub>00</sub> und 1 8%<sub>00</sub> für Ostberlin Das sind sicher zu niedrige Werte zumal wenn man bedenkt daß SCHLACK bei systematischer Durchuntersuchung in Ostmecklenburg 1 5%<sub>00</sub> fand aber nur 0 3%<sub>00</sub> bekannte Kranke

Für Amerika schwanken die Angaben zwischen 500 000 (SPIEGELMAN u MARKS) und mindestens 1 000 000 bekannter Kranken nach JOSLIN Da nach systematischen Untersuchungen ganzer Bevölkerungsteile (so von WILKERSON KRAIL in Oxford Mass u a) auf jeden bekannten Zuckerkranken fast ein neuer unbekannter kommt so rechnet JOSLIN neuerdings (1949) für USA sogar mit

2 Millionen kranken TUNBRIDGE für England (1954) mit 1% SPIEGELMAN u MAPES sowie JOSLIN glauben daß in Zukunft 3 87 Millionen jetzt lebender Amerikaner noch diabetisch werden MAPES (1954) schätzt neuerdings die Wahrscheinlichkeit für einen männlichen Arbeiter von 15—50 J D m zu bekommen mit 2 2% für die Frau 4 2% ein

Für England liegen die neueren Schätzungen zwischen 150—200 000 für Kanada bei 30 000 Sehr hoch waren nach A FLEISCH die Zahlen für die Schweiz Dort waren 1942 4894 = 114 pro 100 000 Zuckerkrankte bekannt Für die einzelnen Kantone bestanden dabei Schwankungen zwischen 20 und 330 pro 100 000 Auch in USA bestehen nach den *Diabetic Abstracts* der American Diabetes Association beträchtliche Differenzen in der Diabetikermortalität zwischen den Einzelstaaten Diese Unterschiede sprechen meines Erachtens doch sehr stark für den Einfluß von Umweltfaktoren auf den D m denn durch erbliche Faktoren sind sie kaum zu erklären [Weiteres Zahlenmaterial bei F GRAFE (2c)]

Worauf ist die nur durch die Kriege und ersten Nach Kriegsjahre vorübergehende unterbrochene kontinuierliche Steigerung der Diabetesfrequenz in der ganzen Welt zurückzuführen? Die Antwort ist schwierig und fällt bei den verschiedenen Untersuchern nicht eindeutig aus Drei Faktoren spielen sicher eine wichtige Rolle die bessere diagnostische Erfassung der Kranken das breitere Aufkommen in die vom D m am stärksten betroffenen Lebensjahre und die reichlichere Ernährung mit der damit meist verbundenen Fettleibigkeit Es ist kein Zufall daß EMERSON (zit nach LEMSER) gerade für Amerika enge Beziehungen zwischen Einkommen und Diabetessterblichkeit aufstellte in dem Sinne daß die reicheren Gegenden des Landes höhere Zahlen aufweisen als die ärmeren A FLEISCH fand das gleiche in der Schweiz und sprach von dem D m als der Krankheit der Wohlhabenden Von weiteren Faktoren für die zunehmende Häufigkeit wird noch im nächsten Kapitel die Rede sein

In der Verteilung der Krankheit auf die beiden Geschlechter ist im Laufe der Jahrzehnte eine merkwürdige Umschichtung eingetreten Während in den älteren Statistiken von 1880—1920 (zit bei C NOORDEN u ISAAC) in Deutschland und England die Männer vermehrt betroffen waren überwiegen heute die Frauen In dem großen Material von JOSLIN waren im Durchschnitt der Jahre 1898—1934 die Anteile beider Geschlechter mit 46 5% Männer und 49% Frauen noch annähernd gleich aber 1934 betrug das Verhältnis in der Mortalität in Massachusetts 424 Männer 781 Frauen In Holland war das Verhältnis sogar 1 2 Für Berlin berechnete GREIFF an seinem großen Material lebender Diabetiker die Relation 36% Männer 64% Frauen

Die Ursachen für diese auffallende Verschiebung sind vorläufig noch undurchsichtig Eine gewisse Bedeutung mag die bei Frauen häufiger und stärker auftretende Fettleibigkeit ferner Schwangerschaften haben aber sie sind wohl sicherlich nicht die Hauptfaktoren

Die Verteilung auf die einzelnen Altersklassen hinsichtlich Beginn und Mortalität der Krankheit ergibt sich ohne weiteres auf Abb 28 von JOSLIN

Die verschiedenen Völkern zeigen verschieden stark zu D m am stärksten die jüdische am wenigsten die japanische In dem großen Krankengut von C V NOORDEN

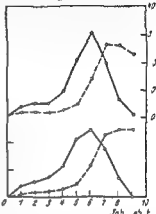


Abb 28 D m d K kh it u d  
T d fll n D m i d n  
beden t a l b Jahr oh t Aus  
ge oge n l i n r d n Dem n  
deu terb h end e Todes l l a  
D ob von K rr g l l f f r a u e  
de t e r n f u u n r (nach JOSLIN)

waren 40% Juden in dem noch größeren von JOSLIN 14—16% Nach LEVY werden Juden sechsmal häufiger von der Zuckerkrankheit betroffen als Nichtjuden [Weiteres Zahlenmaterial in der Monographie von LIOU (1942) (zit. JOSLIN S 46)] Die Hauptursache für die gewaltigen Differenzen zwischen Juden und Nichtjuden dürfte in der besonders starken erblichen Belastung der Juden infolge Inzucht zu suchen sein

### b) Ätiologie

Der Hauptfaktor ist zweifellos die Vererbung Man muß wohl annehmen daß fast jeder Zuckerkranker durch Erbschaft ein vermindert leistungsfähiges Inselsystem mit auf die Welt bringt Das scheint mir durch die neuesten umfassenden Untersuchungen von E HANNAH an 304 Stammbäumen von amerikanischen Zuckerkranken aus JOSLINS Klinik und New Yorker Krankenhäuser gesichert zu sein Dieser minderwertige Inselsystem versagt über kurz oder lang wobei exogene Faktoren vor allem hinsichtlich des Zeitpunktes eine heute nicht immer genügend gewürdigte maßgebende Rolle spielen können Allgemeiner und moderner ausgedrückt konnte man auch von einer angeborenen Schwäche der Kohlenhydratstoffwechselregulation sprechen aber diese kann nur dann als Hyperglykämie und Glykosurie in die Erscheinung treten wenn das Hauptvollzugsorgan infolge primärer Schwäche oder sekundär wegen Überbelastung versagt Das ist vorläufig nur eine ziemlich allgemein angenommene Hypothese aber eine solche von einem sehr hohen Wahrscheinlichkeitsgrade Exakt bewiesen wäre sie erst wenn es gelänge den histologischen Nachweis zu erbringen daß der Inselsystem schon vor Ausbruch der Krankheit Anomalien aufweist Das wäre nur möglich wenn bei schwerstbelasteten Zuckerkranken die aus anderen Gründen vor der Manifestation eines D m sterben systematische Untersuchungen des Inselsystemes mit modernsten histologischen Methoden vorgenommen wurden Derartige Untersuchungen liegen mir bisher nicht vor und es ist auch sehr fraglich ob sie ein positives Ergebnis haben würden da selbst bei weit entwickelter Krankheit nicht immer Veränderungen an den Inselzellen festgestellt werden können

Wie groß ist nun die Bedeutung der Vererbung für den Ausbruch eines D m auf Grund der üblichen Statistiken? Fragt man diese so bekommt man sehr verschiedene Zahlen über den Prozent an anamnestisch festgestellter Erblichkeit (vgl. Angaben liegen meist zwischen 20—30% Letztere Zahl gilt auch für mein eigenes Krankengut Solche Zahlen ergeben sich bei der üblichen Anamneseaufnahme (vgl. sind also nur Minimalzahlen Sie wachsen aber erheblich wenn eine eingehendere Sippenforschung die sich nicht nur auf 1—2 Generationen beschränkt angestellt wird So liegen die Zahlen von CAMDORF u. GORE schon bei 39—40% bei SECKEL der ausgewählte Familien gehobener Stände größtenteils aus dem Adel mit eingehender Verwandtschaftskennntnis durch Generationen untersuchte sogar bei 45—55% Erweitert man aber die Nachforschungen auf die beiden anderen großen Stoffwechselerkrankungen Fettleber und Gicht und darüber hinaus auf andere innersekretorische Erkrankungen besonders von seinen der Schilddrüse so kommt man zu Zahlen zwischen 80—90% C v. NOORDEY u. ISAAC sahen wohl mit einem gewissen Recht den D m als einen Ausschnitt aus vererbter Minderwertigkeit des gesamten endogenen Drüsensystems an Wenn auch die genannten Werte vielleicht immer noch Minimalzahlen sind so kann doch keine Rede davon sein daß etwa bei jedem Zuckerkranken ein Erbfaktor vorliegt So lenne ich eine altadelige Familie mit sehr gut übersehbarer Ascendenz auch hinsichtlich der gesundheitlichen Verhältnisse in der sämtliche 3 Söhne an schwerem D m erkrankten darunter 2 in Kombination mit Tuberkulose Alle 3 waren Kriegskinder

des ersten Weltkrieges. Auch HANHART läßt solche atypischen Fälle gelten ebenso einen solchen von W. RUDOLF mit Pankreasmetastasen von einem Bronchialcarcinom aus.

STEINER hat an einem allerdings nicht sehr großen Material berechnet, daß bei diabetischer Belastung für ein Kind die Wahrscheinlichkeit eines D m 22,2% beträgt gegenüber nur 1,14% ohne eine solche. JOSLYN gibt allerdings für ein weit größeres Beobachtungsgut nur 6,7% diabetische Kinder an, während die Zahl bei nichtdiabetischer Ascendenz 1,23% ist. JOSLYN u. Mitarb. fanden unter den Blutsverwandten ihrer Diabetiker in 6% manifeste Fälle gegenüber 0,6% in der übrigen Bevölkerung.

BURNSTEIN u. PATTERSON verfolgten die Nachkommen eines doppelseitig diabetischen Ehepaares durch 5 Generationen hindurch. Von den 161 Abkömmlingen waren 50 = 34,2% zuckerkrank, wobei die Krankheit in jeder folgenden Generation früher auftrat als in der vorhergehenden. In der zweiten Generation waren nur 5 diabetische Kinder, die fünfte blieb bisher frei von der Krankheit. Neue Belastungen von außen traten anscheinend nicht hinzu. Es wurde eine dominante Vererbung angenommen.

Einen wichtigen Beitrag zum Vererbungsproblem beim D m hat auch die Zwillingsforschung, besonders die Arbeiten von THEY-BERG unter RUDIN (weitere Lit. bei HANHART) an 46 eineiigen Zwillingen geliefert. BERG konnte hier feststellen, daß jenseits des 43. Lebensjahres stets beide Partner entweder einen manifesten oder latenten Diabetes beurteilt nach den Belastungsproben aufwiesen. In der Jugend verhielt sich die Mehrzahl diskordant. Bei eineiigen Zwillingen im Gesamtmaterial konnte HANHART nur mindestens 3 mal höhere Konkordanz als Diskordanz feststellen, während bei den zweieiigen Zwillingen die Dinge an nähernd (1:4) umgekehrt lagen.

Die Art der Vererbung ist auch heute noch umstritten und vielleicht nicht immer die gleiche. O. v. VERSCHUER nimmt einen vorwiegend dominanten bzw. unregelmäßig dominanten Erbgang an, hält aber in einzelnen Sippen Pedigree nicht für ausgeschlossen. JOSLYN u. HANHART vermuten einen einfach recessiven Erbmodus, letzterer vor allem auf Grund seiner neueren Forschungen mit 5 neuen Abstammungstabellen bei 7 Diabetikern des Glarnerlandes. CAMMIDGE vermutet beide Typen in Abhängigkeit vom Alter: einen recessiven Modus bei Auftreten vor dem 40. Lebensjahr, einen dominanten später. Seine Feststellungen sind aber nicht sehr überzeugend.

WHITE u. PINKUS (Lit. bei JOSLYN u. Mitarb. (2)) konnten an dem großen JOSLYN'schen Material, das auch latente Fälle umfaßte, eine starke Annäherung an die MENDEL'sche Regeln nachweisen, was gleichfalls fast für eine recessive Vererbung spricht.

J. v. KRIEß setzt sich neuerdings gerade auf Grund des Materials von HARRIS u. HANHART wieder für einen unregelmäßig dominanten Erbgang ein.

Anschl. dieser divergenten Ansichten dürfte heute wohl hinsichtlich des Erbganges beim D m das letzte Wort noch nicht gesprochen sein.

Im Anschluß an die erblichen Verhältnisse u. des conjugalen Diabetes d. h. der Erkrankung beider Ehegatten gedacht, auf die vor allem R. SCHMIDT hingewiesen hat. Auch ich kenne mehrere solche Fälle, in denen der später Erkrankte Teil angeblich nicht erblich belastet war. In 1% des Gesamtmaterials soll ein conjugaler Diabetes vorliegen. Es scheint mir nicht richtig, aus einer so geringen Zahl weitgehende Schlüsse hinsichtlich einer Ansteckungstheorie zu ziehen. Wenn es sich hier überhaupt nicht nur um ein zufälliges Zusammentreffen ohne innere oder äußere Zusammenhänge handelt, so könnte man noch am ehesten in der Gleichheit der Lebens- und Ernährungsweise manchmal auch in einer Lues

# Die Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels

beider Partner ein etiologisches Moment erblichen Wenn auch in der Genese der Zuckerkrankheit die ratschafften in ihrem Mechanismus noch nicht näher analysierbaren konstitutionell hereditären Verhältnisse im Vordergrund stehen und die Krankheitsbereitschaft schaffen so sind doch an deren Manifestierung etogene Faktoren sehr wichtig Die Ernährung d h die Stärke der Belastung des Kohlenhydrathaushaltes Wenn auch die in Laienkreisen manchmal verbreitete Annahme daß ähnlich wie die Gicht auch der Diabetes nur eine Krankheit der Reichen mit ihrer opulenten Essensweise sei nicht zutrifft so unterliegt es doch keinem Zweifel daß die wohlhabenden Klassen sehr viel häufiger daran erkranken nach LEPPKE sogar 20fach mehr

Daraus mußte man schon immer schließen daß die uppige oft überreichliche Essensweise ein wichtiges auslösendes Moment darstellt Die Erfahrungen beider Weltkriege haben die e Annahme zur Gewißheit erhoben In dem Maße wie sich die Kriege und Nachkriegsernährung in ihrem Gehalte an Kalorien und hochwertigen Kohlenhydraten immer mehr verschlechterte sanken Vorbidität und Mortalität an Zuckerkrankheit immer mehr Leichter und sogar manche mittelschwere Fälle heuten aus oder wurden latent Mit verbesserter Ernährung steigt und steigen sie auch jetzt wieder erneut an Die Überbelastung des Kohlenhydrathaushaltes deren verhängnisvolle Rolle ALLEY in seinen schon erwähnten Versuchen bei Hunden mit SINDMEIERSCHEM Diabetes überzeugend dargetun konnte ist dabei der entscheidende Faktor und andererseits erkrankt das Pankreas um so weniger je weniger sein Inselapparat in Anspruch genommen wird Die große Bedeutung der Kh Überernährung für das Entstehen eines Diabetes ist neuerdings auch durch den Überzuckerungsdiabetes von DORAN und LUKENS erwiesen Das ähnliche auch beim Menschen vorkommt zeigen 2 neuere Beobachtungen von HELLMANNS bei 2 Kindern von 14 bzw 20 J die im Anschluß an monatelangen übermäßigen Verzehr von Süßigkeiten akut diabetisch erkrankten und in der Folge erhebliche Belastung vor Daß in primale Beanspruchung des Kohlenhydratstoffwechsels allein auch ohne konstitutionelle Minderwertigkeit der Langerhansschen Zellen einen Diabetes auslösen kann ist möglich aber schwer im Einzelfalle zu erweisen In zwei Fällen von jugendlichem Diabetes drängte sich nur ein solcher Zusammenhang auf weil hereditäre oder sonstige erogene Faktoren nicht nachweisbar waren dagegen ein Zusammenhang zwischen Zuckerverbrauch und Diabetes Subjektiv gegeben wurde von ULLMANN behauptet ist aber von JOSTLY nicht nach Daß tatsächlich ein Zusammenhang zwischen Kohlenhydraten besonders von haufung besteht wurde von HINSWORTH ist vor allem für die Bedeutung des Fettes ein getreten dessen Konsum bei allen Kulturvölkern erheblich ansteigt Fett stellt aber verständlich daß die typische Überernährung in der Ätiologie der Zuckerkrankheit ist so oft mit dem Diabetes kombiniert 1 NOORDEY gibt dafür einen Prozentsatz von 35% JOSTLY sogar 78% für Männer und 83% für Frauen an Es gibt Fettleibige die immer wieder Zucker bekommen sobald ihr Körpergewicht eine gewisse Grenze überschritten hat HIRSCH hat in derartigen Kombinationsfällen von lipogenem Diabetes gesprochen Es wäre besser diesen Ausdruck fallen von denen Fälle von Fettdurchwuchs des Pankreas zu reservieren und im obigen Sinne durch Überernährungsdiabetes zu ersetzen Bei der Überernährung wirken natürlich vor allem die Kohlenhydrate schädlich aber aus ALLEYS schonen Experimenten wissen wir daß die Fettbildung an sich gleichviel aus welchem Nährmaterial auch eine Belastung für den Inselapparat bedeutet

Nächst der Überernährung kommen vor allem *akute und chronische Infektionskrankheiten* als auslösende Ursachen eines Diabetes in Betracht.

Da fieberhafte und fieberlose Infektionen wie vorher schon erwähnt den Kohlenhydrathaushalt belasten und gar nicht so selten zu Hyperglykämien und Glykosurien führen, so ist es verständlich, daß auch ein echter Diabetes auf diese Weise entstehen kann. Voraussetzung dafür dürfte wohl in der Regel ein von Hause aus minderwertiges Pankreas sein, denn der Prozentsatz von infizierten Erkrankten, die einen Diabetes bekommen, ist so gering, nach meinen Erfahrungen etwa 3% nach JOHN D. 7%, daß der Infekt nur als auslösendes Moment in Betracht kommen kann.

Folgende Krankengeschichte ist ein charakteristischer Beleg dafür, wie selbst eine leichte Infektion (Angina) immer wieder ein diabetisches Krankheitsbild auslöst, das nach einiger Zeit in den Zustand der Latenz übergeht, aber anscheinend doch jedesmal eine ver schlechterte Toleranz hinterläßt und schließlich in manifestem Dm übergeht.

14jährige Jüdin, Ang. bl. nicht erblich belastet, häufige Anginen. September 1923 kurz nach einer 14 Tage andauernden Gingivitis und Angina 1°. Zu keiner Zeit hin verschwinden des Zuckers. Mai 1926 auch bei Übergang zur vollen Kost Zuckerproben im Urin stets negativ. Januar 1927 erneute Angina, die rasch abklang, im Anschluß daran starker Durst, Glykosurie vom 1. — 3. Februar in der Klinik. Anfangs 0,189—0,03% Blutzucker, bis zu 48 g Harnzucker und eine hartnäckige, wenn auch nicht sehr starke Acidose. Auf Diät und kleine Insulingaben zunehmende Besserung, so daß zum Schluß auch ohne Insulin bei 60 g Kohlenhydrat im ganzen und 40 g in Brot und Milch Zucker und Acidose freiheit bei normalem Blutzucker (0,100%) bestand. In der Folgezeit bei leichten Erkältungen trotz maßiger Diät vereinzelt wieder Auftreten von Zucker und später Übergang in einen manifesten Dauerdiabetes.

Die Art und Schwere des Infektes scheint in keiner Weise für die Entwicklung eines Diabetes maßgebend zu sein, im Gegenteil, bei den leichteren Erkältungskrankheiten — Influenza, Angina und Polyarthritiden — ist die Komplikation häufiger als bei ersten Infektionen wie z. B. Typhus, auch das spricht zugunsten der Annahme, daß weniger der Infekt als die Krankheitsbereitschaft der entscheidende Faktor ist, doch ist es meines Erachtens unrichtig, der Infektion als auslösendem Moment jede Bedeutung abzusprechen, wie z. B. JOSLYN im Gegensatz zu JOHN BARACH, BERTRAM (Z) u. a. es tut. Auch eine Pankreatitis (HOFF) und Gallensteine können Manifestation eines Dm vorschub leisten.

Daß chronische Infekte im Prinzip ähnlich auf die Dauer vielleicht sogar starker wirken können, läßt sich von vornherein erwarten. Vor allem spielt hier die Lues eine große, wenn auch gewiß zum Teil erheblich überschätzte Rolle. Die WASSERMANNsche Reaktion war in VAN NOORDENs Material unter Männern in 10% bei Frauen in 11% der Fälle positiv, während JOSLYN für sein Material nur einen Durchschnittswert von 17% angibt. Es wäre bei der ungeheuren Verbreitung dieser Geschlechtskrankheit natürlich falsch, bei jedem Lueticus einem gleichzeitig vorhandenen Diabetes ohne weiteres eine luetiche Genese zuzuschreiben. Sichere Zusammenhänge bestehen nur in den seltenen Fällen einer akuten oder chronischen lueticchen Pankreatitis; im übrigen wird es sich wohl, wenn überhaupt, um spezifische Gefäßveränderungen handeln. Daneben besteht natürlich auch die Möglichkeit einer toxischen Einwirkung. Überzeugendes Material in dieser Richtung liegt allerdings nicht vor.

Da vom Nervensystem aus experimentell eine Glykosurie angeregt werden kann und bei Nervenkrankheiten vereinzelt auch Schädigungen des Kohlenhydratstoffwechsels sicher beobachtet sind, so ist bei den exogenen Faktoren auch die Entstehung eines echten Diabetes auf neurogenem Wege zu erwähnen.

Die Rolle des Traumes in der Auslösung bzw. Manifestation eines Dm ist auch heute noch sehr umstritten (Vgl. die monographischen Studien von THOMSON sowie JACOB H. MEYTHALER und die Diskussionen bei VEIL, STURM und GRAPE).



# Die Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels

Im allgemeinen darf man wohl sagen, daß die Bedeutung eines solchen Faktors relativ gering ist. Das zeigen vor allem die Kriegserfahrungen im ersten Weltkrieg (Zusammenfassung bei E. GRAFE).

Nach dem großen sehr eingehenden amerikanischen Sanitätsbericht kamen in der amerikanischen Armee damals nur 718 Fälle von D in  $\approx 0,17\%$  der Gesamt Krankenzugänge vor. JOSLYN fand unter 40000 Rückkehrern nur 2 Zuckerkranken. STPAUSS stellte 1525 derartige Kranke aus mehreren deutschen Kriegs- und Reservelazaretten zusammen, allerdings handelte es sich nur um einen Bruchteil einer unbekannten Gesamtzahl. Sehr niedrige Zahlen berichten auch M. LABBE für Frankreich und HURST für England.

UMBER u. ROSENBERG fanden, daß in einem großen Berliner Reservelazarett unter 4041 Kranken nur  $1,2\%$  gegenüber  $2,3\%$  in der Charlottenburger Zivilbevölkerung an D m litten, wobei allerdings zu bedenken ist, daß das bei der körperlichen und seelischen Elite des Volkes gewonnene Zahlenmaterial kaum mit den Werten in der zum Kriegsdienst durch Krankheiten Alter usw. ungeeigneten Zivilbevölkerung verglichen werden darf.

Immerhin haben die Erfahrungen des ersten Weltkrieges (über den zweiten liegt m. W. noch kein genügendes Zahlenmaterial vor) die besten Kenner der Krankheit wie C. v. NOORDEN, JOSLYN, UMBER, LACHTWITZ, MANCER, LABBE, HURST u. a. zu der Überzeugung geführt, daß es einen neurogenen Kriegsdiabetes höchstens als größte Rivität gibt. Am deziertesten hat sich C. v. NOORDEN ausgesprochen, wenn er schreibt: „Einen neurogenen Diabetes gibt es überhaupt nicht; die Kriegserfahrungen haben ihn endgültig zu Grabe getragen. Seine Ansicht nach gingen die Kranken bereits als verküppelte Diabetiker in den Krieg. In der letzten Auf lage seiner Monographie mit S. ISAAC (Z) drückt er sich allerdings etwas vorsichtiger aus. Auch die anderen Autoren lassen sehr selten Ausnahmen zu.“

Alle lassen sie für schwere Pancreasträumen gelten, allerdings wird betont, daß alle Rivitäten waren für die sie selbst keine Unterlagen hatten.

Nun ich verfüge immerhin über 3 wie mir scheint beweisende Beispiele von denen 2 kurz mitgeteilt seien.

1. Beispiel 57 j. mit D m angeblich nicht belasteter, früher zuckerfreier Mann erleidet auf dem Wege nach Mergentheim einen schweren Automobilunfall, bei dem er mit aller Nicht mit der oberen Bauchgegend auf das Steuerrad geschleudert wurde, der dabei auftretende heftige Schmerz wurde in Mergentheim zunächst als Gallensteinanfall gedeutet, an dem der Kranke häufiger litt. Zwei Tage später in schwerem komatösen Zustand mit 1 idose 0,500 Blut und 47% Harnzucker in der Klinik. Nach 160 Einhl wieder bei Bewußtsein mit 0,084% Blutzucker. Am folgenden Tag allgemeine Kräftezerfall und Tod. Bei der Sektion (I. pathol. Institut Würzburg) schwere Hypoplemie und blutige Infarcierung des gesamten Pankreas mit einiger Peritonitis und Milzvenenthrombose (ausführliche Krankengeschichte bei STEFFENS).

Ein volles Analogon zu diesem Falle veröffentlichte kürzlich HOIGNE u. ZOLLIKOFER (1934).

Im 2. Falle handelte es sich um eine schwere Schußverletzung der Bauchspeicheldrüse mit jahrelang eiternder Fistel und dabei Auftreten eines schweren D m, der den Schluß der Fistel aus der zeitweise auch Stuhl von Pankreas entleert wurden, noch um etwa 1 Jahr überdauerte, dann aber ausheilte, danach nend ein von Haus aus intaktes Pankreas ursprünglich vorlag.

Über eine ähnliche Beobachtung in der D m allerdings nicht ausgeheilte, betreten 1947 LOVOT u. Vitarb. Sie stellten aus der Literatur fest, daß  $\frac{1}{3}$  der Kranken mit schwerer akuter Pankreasverletzung starben.

Weitere allerdings weniger beweisende Fälle finden sich bei STERN, MEYTHALER, JACOB, VIL STURM und JOSLYN (Z) (S. 85) verzeichnet.

Es kann also meines Frachtens heute kein Zweifel sein daß schwere Pankreasverletzungen zu D m führen können und zwar anscheinend auch in solchen Fällen in denen die Bauchspeicheldrüse von Geburt an intakt war. In solchen Fällen handelt es sich also um einen echten traumatischen D m der mit größter Wahrscheinlichkeit ohne das schwere Trauma nicht entstanden war. Sehr viel schwieriger zu beurteilen sind natürlich solche Fälle in denen das die Bauchspeicheldrüse treffende Trauma (Schlag Stoß usw.) relativ leicht waren.

Für diese verneint B JOSLIN die Zusammenhangsfrage.

In solchen Fällen spielt das Trauma wahrscheinlich nur die Rolle der Auslösung der Krankheit ist aber selbst nach den alten rigorosen Bestimmungen des Reichsversicherungsamtes von 1928 entschädigungspflichtig da mit überwiegender Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist daß der D m bei dem wahrscheinlich minderwertig angelegten Pankreas ohne das Trauma nicht oder jedenfalls nicht zu dem Zeitpunkte kurz hinterher zur Manifestation gekommen wäre.

Auch andersartige Pankreaserkrankungen können einen echten Diabetes auslösen wenn das auch in weit geringerem Umfange der Fall ist als man denken sollte Tumoren Blutungen Cirrhosen und Entzündungen vereinzelt auch schwere Gefäßveränderungen können so wirken. Sie tun es aber nur dann wenn sekundär der Inselapparat schwer in Mitleidenschaft gezogen und in größter Ausdehnung funktionell ausgefallen ist. Wie es von den Tierexperimenten her schon bekannt ist genügen bereits kleine Gruppen intakter Inseln um die Funktion des ganzen Organs selbst bei Belastung noch aufrecht zu erhalten. Vielfach sind diese Formen des Diabetes — insbesondere gilt das für die chronische Pankreatitis — dadurch charakterisiert daß die Glykämie sich in geringen Grenzen hält und weitgehend von der Kohlenhydratzufuhr unabhängig ist auch auf Insulin manchmal schlechter reagiert. Folgender Fall von Diabetes der sich an ein ungewöhnlich ausgedehntes Pankreasarcarinom anschloß zeigt diese Eigentümlichkeiten sehr gut.

40) Herr Leber erbl. h mit Diabetes belastet 1925 zufällig bei Untersuchung für Lebensversicherung 1<sup>o</sup> Zucker g funden keine Beschwerden rasches Schwinden auf Diät 1927 von neuem Zucker aber immer nur Spuren nur einmal 14 Gewichtsabnahme von 27 Pfund Mattigkeit Mag n und Darmerscheinungen.

Vom 18 Januar bis 3 Februar 193 in der Klinik. Anfangs 42<sup>o</sup> Zucker später zwischen Spuren bis 13<sup>o</sup>. An einem Gemüsetag mit 33 g Kohlenhydraten 00<sup>o</sup> wie bei 100 g Brot 100 g Milch und 110 g Kohlenhydraten im g nzen Auf Insulin und Synthalin kein Verschwinden des Zuckers im Aceton Blutzucker stets unter 0.09<sup>o</sup> nur zwei Tage vor dem Tode auf 0.1<sup>o</sup> ansteigend.

In den letzten Tagen schwere Magenblutungen und zunehmender Ikterus.

Klinische Diagnose Carcinoma ventriculi mit Leber und Pankreas metastasen.

Anatomisch (Pathol. Institut Würzburg) Carcinoma solum des Pankreas mit Embolien in Milz und Magen zahlreiche Metastasen in der Leber.

Pankreas ganz von dem soliden Tumor eingenommen trotz Untersuchung von zahlreichen Stellen auch mikroskopisch überall Tumorgewebe und nirgends eine Restzelle eines Pankreasrestes.

Trotz der gewaltigen Zerstörung der Drüse klinisch nur ein leichter schwer beeinflussbarer Diabetes. Man konnte schwanken ob man diesen Fall nach seinem klinischen Verhalten nicht unter die pankreatogenen oder nicht insulinären Glykämien rechnen sollte aber angesichts des pathologisch anatomischen Befundes geht das nicht an. Trotz des negativen mikroskopischen Befundes muß doch noch so viel intaktes Inselgewebe vorhanden gewesen sein das vikarierend eintrat und schwere Schädigungen des Kohlenhydratstoffwechsels verhinderte.

Während auf diesem Gebiete heute eine weitgehende Übereinstimmung von Ärzten und Internen erzielt worden ist so gilt das noch nicht für Schädeltraumen. Prinzipiell ist die Frage eines zentralnervösen D m experimentell durch meinen früheren Mitarbeiter STRIECK und andere durch Injektionsversuche ins

# Die Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels

Im allgemeinen darf man wohl sagen daß die Bedeutung eines solchen Faktors relativ gering ist. Das zeigen vor allem die Kriegserfahrungen im ersten Weltkrieg (Zusammenfassung bei E. GRAFE).

Nach dem großen sehr eingehenden amerikanischen Sanitätsbericht kamen in der amerikanischen Armee damals nur 718 Fälle von D m  $\approx$  0,17% der Gesamt-  
 1 rankenzugänge vor. JOSEPH fand unter 10000 Rückkehrern nur 2 Zuckerkrank-  
 STRAUSS stellte 1520 derartige Kranke aus mehreren deutschen Kriegs- und  
 Reservelazaretten zusammen allerdings handelte es sich nur um einen Bruchteil  
 einer unbekannten Gesamtzahl. Sehr niedrige Zahlen berichten auch M. LABBE  
 für Frankreich und HUNST für England.

UNGER u. ROSENBERG finden daß in einem großen Berliner Reservelazarett  
 unter 4011 Kranken nur 1,2% gegenüber 2,3% in der Charlottenburger Zivil-  
 bevölkerung an D m litten wobei allerdings zu bedenken ist daß das bei der  
 körperlichen und seelischen Elite des Volkes gewonnene Zahlenmaterial kaum mit  
 den Werten in der zum Kriegsdienst durch Krankheiten Alter usw. ungeeigneten  
 Zivilbevölkerung verglichen werden darf.

Immerhin haben die Erfahrungen des ersten Weltkrieges (über den zweiten liegt  
 m N noch kein genügendes Zahlenmaterial vor) die besten Kenner der Krankheit  
 wie C. V. NOORDREV, JOSLY, UNGER, LICHTWITZ, MAPCET, LABBE, HUNST u. a. zu  
 der Überzeugung geführt daß es einen neurogenen Kriegsdabetes hochstens als  
 größte Parität gibt. Am dezidiertesten hat sich C. V. NOORDREV ausgesprochen wenn  
 er schreibt: „Einen neurogenen Diabetes gibt es überhaupt nicht die Kriegs-  
 erfahrungen haben ihn endgültig zu Grabe getragen.“  
 die Kranken bereits als verkappte Diabetiker in den Krieg. In der letzten Auf-  
 lage seiner Monographie mit S. ISAAC (Z) drückt er sich allerdings etwas vorsichtiger  
 aus. Auch die anderen Autoren lassen sehr seltene Ausnahmen zu.

Alle lassen sie für schwere Pankreasruinen gelten allerdings wird betont daß  
 das sehr große Paritäten waren für die sie selbst keine Unterlagen hatten.  
 Nun ich verfüge immerhin über 3 wie mir scheint beweisende Beispiele von  
 denen 2 kurz mitgeteilt seien.

1 Beispiel 37 J. mit D m angeblich nicht belasteter früher zuckerfreier Mann erkrankt auf  
 dem Wege nach Mergentheim einem schweren Automobilunfall bei dem er mit aller Wucht  
 mit der oberen Dauchgegend auf das Steuerpedal geschleudert wurde. Der dabei auftretende  
 heftige Schmerz wurde in Mergentheim zunächst als Gallensteinanfall gedeutet an dem der  
 Kranke häufiger litt. Zwei Tage später in schwerem komatösen Zustand an dem der  
 Blut und 400 Herzucker in der Harnk. Nach 160 Einheiten wieder bei Bewußtsein mit  
 00840 Plutucker im folgenden Tage all. einer Kräfteverfall und Tod. Bei der Sektion  
 (Pathol. Institut Würzburg) schwere Apoplexie und blutige Infarzierung des gesamten Pan-  
 kreas mit eitriger Peritonitis und Milzvenenthrombose (Ausführliche Krankengeschichte bei  
 STEFFENS).

Ein völliges Analogon zu diesem Falle veröffentlicht kürzlich HOIGVE u.  
 ZOLLROFFEN (1934).

Im 2. Falle handelte es sich um eine schwere Schußverletzung der Bauch-  
 speicheldrüse mit jahrelang eitriger Fistel und dabei Auftreten eines schweren  
 D m der den Schluß der Fistel aus der zeitweise auch Stühle von Pankreas ent-  
 leert wurden noch um etwa 1 Jahr überdauerte dann aber ausheilte da aushei-  
 tend ein von Haus aus intaktes Pankreas ursprünglich vorlag.

Über eine ähnliche Beobachtung in der D m allerdings nicht ausführlich be-  
 teten 1947 LOUÏOT u. Mitarb. Sie stellten aus der Literatur fest daß  $\frac{1}{3}$  der Kran-  
 ken mit schwerer akuter Pankreasverletzung starben.  
 Weitere allerdings weniger beweisende Fälle finden sich bei STERN, MEYTHALER-  
 JACOB, VIL STURN und JOSLYN (Z) (S. 85) verzeichnet.

Es kann also meines Erachtens heute kein Zweifel sein daß schwere Pankreasverletzungen zu Dm führen können und zwar an scheinend auch in solchen Fällen in denen die Bauchspeicheldrüse von Geburt an intakt war In solchen Fällen handelt es sich also um einen echten traumatischen Dm der mit größter Wahrscheinlichkeit ohne das schwere Trauma nicht entstanden wäre Sehr viel schwieriger zu beurteilen sind natürlich solche Fälle in denen das die Bauchspeicheldrüse treffende Trauma (Schlag Stoß usw) relativ leicht waren

Für diese verneint z B JOSLIN die Zusammenhänge

In solchen Fällen spielt das Trauma wahrscheinlich nur die Rolle der Auslösung der Krankheit ist aber selbst nach den alten rigorosen Bestimmungen des Pankreasversicherungsmittels von 1928 entschädigungspflichtig da mit überwiegender Wahrscheinlichkeit anzunehmen ist daß der Dm bei dem wahrscheinlich minderwertig angelegten Pankreas ohne das Trauma nicht oder jedenfalls nicht zu dem Zeitpunkte kurz hinterher zur Manifestation gekommen wäre

Auch *andersartige Pankreaserkrankungen* können einen echten Diabetes auslösen wenn das auch in weit geringerem Umfange der Fall ist als man denken sollte Tumoren Blutungen Cirrhosen und Entzündungen vereinzelt auch schwere Gefäßveränderungen können so wirken Sie tun es aber nur dann wenn sekundär der Inselapparat schwer in Mitleidenschaft gezogen und in großer Ausdehnung funktionell ausgefallen ist Wie es von den Tierexperimenten her schon bekannt ist genügen bereits kleine Gruppen intakter Inseln um die Funktion des ganzen Organs selbst bei Belastung noch aufrecht zu erhalten Vielfach sind diese Formen des Diabetes — insbesondere gilt dies für die chronische Pankreatitis — dadurch charakterisiert daß die Glykämie sich in geringen Grenzen hält und weitgehend von der Kohlenhydratzufuhr unabhängig ist auch auf Insulin manchmal schlechter reagiert Folgender Fall von Diabetes der sich an ein ungewöhnlich ausgedehntes Pankreas carcinom anschloß zeigt diese Eigentümlichkeiten sehr gut

49jähriger Lehrer erblich mit Diabetes belastet 1900 zufällig bei Untersuchung für Lebensversicherung 1° Zucker gefunden keine Beschwerden rasches Schwenden auf Diät 1920 von neuem Zucker aber immer nur Spuren nur einmal 140 Gewichtsabnahme von 27 Pfund Mattigkeit Müdigkeit und Darmerschwerden

Vom 10. Januar bis 3. Februar 1928 in der Klinik Anfangs 4 % Zucker später zwischen Spuren bis 13 In einem Gemischtag mit 33 g Kh eben 0.05 wie bei 100 g Brot 0.0 g Milch und 110 g Kohlenhydraten im ganzen auf Insulin und Synthilin kein Verschwinden des Zuckers im Aceton Blutzucker stets unter 0.00 nur zwei Tage vor dem Tode auf 0.1 % ansteigend

In den letzten Tagen schwere Magenblutungen und zunehmend Ikterus

Klinische Diagnose Carcinoma ventriculi mit Leber und Pankreasmetastasen

Anatomisch (Lithol. Institut Würzburg) Carcinoma solidum des Pankreas mit Einbruch in Milz und Magen zahlreiche Metastasen in der Leber

Pankreas ganz von dem soliden Tumor eingenommen trotz Untersuchung von zahlreichen Stellen auch mikroskopisch nicht ein Tumorgewebe und nirgends mehr feststellbare Reste eines Pankreasgewebes

Trotz dieser gewaltigen Zerstörung der Drüse klinisch nur ein leichter schwer beeinflussbarer Diabetes Man konnte schwanken ob man die im Fall nach seinem klinischen Verhalten nicht unter die pankreatogenen oder nicht insulinären Glykämien rechnen sollte aber angesichts des pathologischen anatomischen Befundes geht das nicht an Trotz des negativen mikroskopischen Befundes muß doch noch so viel intaktes Inselgewebe vorhanden gewesen sein das vikariierend eintrat und schwere Schädigungen des Kohlenhydratstoffwechsels verhinderte

Während auf diesem Gebiete heute eine weitgehende Übereinstimmung von Ärzten und Internen erzielt worden ist so gilt dies noch nicht für *Schadelltraumen* Prinzipiell ist die Frage eines zentral nervösen Dm experimentell durch meinen früheren Mitarbeiter STRICK und andere durch Injektionsversuche ins

Zwischenhirn im positiven Sinne entschieden. Fraglich ist nur die Berechtigung der Übertragung auf den Menschen.

Klar und eindeutig liegen die Beziehungen in den Fällen, in denen eine organische Gehirnerkrankung sei es ein Tumor, eine Blutung, ein paralytischer oder sonstiger entzündlicher Herd im Zuckerzentrum selbst oder in seiner nächsten Nachbarschaft liegen oder die efferenten bzw. afferenten Bahnen der Zuckerregulation (BRÜGGSCH, DRESEL u. LEWY) treffen. Im ganzen sehr seltene Vorläufersymptome. Aber gerade in diesen Fällen handelt es sich meistens nur um leichte vorübergehende Glykosurien. Ein echter schwerer Diabetes entwickelt sich hier so extrem selten, daß der Skeptiker an zufällige Koinzidenzen denken konnte. LEWY hat in einzelnen Fällen von sicherem Diabetes feinere Veränderungen in den Zellen des Zuckerzentrums beschrieben und ist daraufhin für eine neurogene Entstehung des Diabetes sehr energisch eingetreten. Andere wie z. B. TALTA und LESCHKE sind ihm darin gefolgt. Aber LEWYs Befunde scheinen nicht sehr überzeugend zu sein, denn ein so ausgezeichnete Kenner dieser Materie wie L. R. MÜLLER hat ihnen keine genügende Beweiskraft zuerkannt.

Erst recht ist es bedenklich, allein aus der Tatsache, daß die pathologischen Anatomen oft besonders beim Säuglingsdiabetes anatomische Veränderungen beim Pancreas vermissen, ohne weiteres abnorme Reizzustände in den nervösen Zentren und Bahnen zu postulieren.

Während transitorische Glykosurien nach Schädel- und Gehirntraumen relativ häufig sind und vereinzelt auch bei Geisteskrankheiten vorkommen (Lit. bei GIBSEL), scheint die Entwicklung eines echten Diabetes doch sehr selten zu sein. Immerhin gibt es solche Fälle, wie folgendes Beispiel eines hart umkämpften Falles (15 Cutachten, meist aus Charité-Kliniken) zeigt (Genue Krankengeschichte bei KRETSCHMER HALBERSTADT):

42j. väterlicherseits mit Altersdiabetes belastet. Brauerdirektor steigt auf einer mit Eisen beschlagenen Betonwendeltreppe mehrere Stufen herab, stürzt und schlägt dabei mit Hinterkopf und Rücken auf deren Kanten. Es kommt zu einer schweren Commotio und Contusio cerebri, höchstwahrscheinlich mit Schädelbasisfraktur (Röntgenbilder umstritten). Sehnervenatrophie, Innenohrschwerhörigkeit, epileptiforme Anfälle, Potenzverlust und starker allgemeiner Rückgang der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit. Zunächst kein Zucker im Urin, aber einige Wochen später Entwicklung eines schweren Diabetes, der sich bei meiner klinischen Beobachtung auch unter strengster Klausur in nackter Gefängniszelle als weitgehend insulinresistent verhält.

Im Gegensatz zu vielen meiner Kollegen habe ich damals die traumatische Genese der Krankheit und die Entscheidungspflicht bejaht und bin auch gerichtlich mit meinem Gutachten durchgedrungen.

Einen ähnlichen Fall mit Schädelbasisfraktur nach Bombenexplosion bei welcher ein 30-jähriger, früher angeblich gesunder und unbelasteter Mann 10—15 m weit geschleudert wurde, hat LARSEN mitgeteilt.

Es ist selbstverständlich, daß auch in solchen Fällen das Kopftrauma schwer sein muß, um als traumatisch anerkannt zu werden. Es genügt nicht einfacher Fall oder Schlag auf den Kopf ohne ausschließende Gehirnsymptome.

Zum mindesten muß verlangt werden, daß eine Commotio oder Contusio cerebri vorgelegen hat. Daß eine solche allein schon genügt, um bei Belasteten einen Diabetes auszulösen, zeigen Beobachtungen von DEMMER, WALTERSKIRCHEN sowie STUTTE SCHRODER. H. CURSCHMANN beobachtete das gleiche nach einem schweren Sonnenstich. In solchen Fällen pflegt die Zuckerkrankheit in der Regel unmittelbar hinterher oder höchstens einige Wochen später einzusetzen.

Fälle von Diabetes nach Hirntrauma beschrieben P. MAURIAC, A. STORM u. CREGELIUS. Ich sah vor einigen Wochen einen Kollegen, der bei einem schweren Autounfall und Sturz auf den Kopf eine Halbseitenlähmung bekam und unmittelbar hinterher eine Zuckerkrankheit.

Andererseits haben Kliniker mit einem sehr großen Krankengut an Schädelverletzungen und Hirntumoren wie BODECHTEL u. TOYNIS OBERDISSE mit Ausnahme eines Falles von OBERDISSE in dem nach Entfernung eines großen auf den Hypothalamus drückenden Hypophysentumors mit schwerem D m dieser aber latent wurde nie einen zentralnervös bedingten D m beobachtet.

Auf Grund der und ähnlicher Beobachtungen lehnte kürzlich auch REED (1955) in einem Falle den Zusammenhang zwischen D m und Schädelverletzung ab. Und das gleiche gilt für die Editorials and Comments J Amer Med Assoc 154:1182 (1954) ref. Disb 3:310 (1954). Gleichwohl liegen weitere positive Angaben zu dieser Frage aus den letzten Jahren (1954) von R. PATON PETSCH sowie BAUER vor, so daß ich bei Begutachtungen in solchen Fällen die Zusammenhagsfrage schwere Hirnschädigung—D m in der Regel in dem Sinne bejahe, daß die Hirnschädigung bei der Manifestation des D m die Rolle der mitbestimmten und daher entschädigungspflichtigen Ursache im Sinne von MARTINEK spielt. Voraussetzung ist wohl in jedem Falle ein meist vererbt manderwertiger Insellapparat.

Einen traumatischen D m ohne Traumen von Schädel und Bauch lehne ich im Gegenstz zu B von VEIL stets ab, es sei denn, daß es zu einer schweren fieberhaften Infektion oder Eiterung gekommen ist.

Ein besonders schwieriges und umstrittenes Kapitel ist die Frage der Manifestation eines D m durch ein starkes psychisches Trauma. Die Möglichkeit muß ohne weiteres zugegeben werden, da es eine bekannte Tatsache ist, daß schwere seelische Erschütterungen besonders bei vegetativ sehr labilen Diabetikern zu mal Frauen den h. h. Haushalt verschlechtern, indem sie Hyperglykämie, Glykämurie und Insulinbedarf steigern. Meist ist das aber nur ein mehr oder weniger rasch vorübergehender Zustand, es kann sich aber auch in seltenen Fällen eine dauernde Verschlechterung entwickeln.

Entscheidend für die Frage einer psychogenen Auslösung eines D m ist die klinische Kasuistik. Hier gibt es mehrere Beobachtungen, die einen Zusammenhang zwischen seelischem Trauma und D m zum mindesten sehr nahelegen (vgl. vor allem STRYK).

Ein besonders eindrucksvolle Beobachtung von UMBER sei hier kurz mitgeteilt. Sie betraf einen Rechtsanwalt, der in der russischen Revolution wegen angeblich antihöflichen Umrates zusammen mit seinem Bruder im Gefangnis saß. Er schwelte dauernd in völlig begründeter Todesangst. Besonders das Einverständnis war sehr gefährlich. Als der mutterfeindliche Bruder einmal einschlief, wurde er erschossen. Mit diesem furchtbaren Erlebnis setzten bei dem Rechtsanwalt der früher angeblich stets gesunde schlafartige Symptome eines schweren D m ein, dem der kranke kurz vorher erlag. UMBER u. ROSENBERG sehen in diesem Fall in dem schweren Trauma keine Ursache, sondern nur ein lösendes Moment für das Auftreten des D m. Es ist wohl sicher, daß dieser kranke ein konstitutionell minderwertiges Pankreas besaß, aber daß die Krankheit gerade in diesem Augenblick ausbrach, war wohl ganz zweifellos durch das ganz heftige seelische Trauma bedingt. In diesem Sinne ist meines Erachtens die Frage eines Zusammenhangs angesprochen zu bejahen.

Auch folgende eigene Beobachtung noch aus der Vorinsulinzeit gehört meines Erachtens hierher:

Es betraf ein 3-jähriges Mädchen, das vorher ganz gesund war. Es wurde unter schrecklichen Umständen vergewaltigt und kam in die Hoffnung. Während der darauf folgenden sehr langen Zeit hinfällig und äußerst psychischen Gerichtsverhandlungen kam es zum Ausbruch eines außerordentlich schweren in wenigen Monaten zum Tod führenden D m. In einem solchen Fall von einem Zufall zu sprechen scheint mir grotesk. Auch hier lag wahrscheinlich ein von Hause aus minderwertiges Endsystem vor, dazu kam noch die Cravittat, aber die Auslösung des schweren D m geschah doch mit allgrößter Wahrscheinlichkeit durch das fortdauernde seelische Trauma. Weitere Fälle, eigenen und fremder Beobachtung habe ich 1933 und 1934 zusammenestellt. Zahlreiche weitere finden sich im Arbeiten von LITTLE MURPHY u. SCHLACK (unter KATZ), so daß es für mich keinem Zweifel unterliegt, daß es bei Belasteten einen psychogenen auslösenden D m geben kann.

Natürlich bedarf jeder derartige Fall einer besonders kritischen Analyse, ehe die Frage des Kausalzusammenhangs bejaht wird. Auch der Kausalzusammenhang, besonders der

letzte hat fast dauernd schwerste seelische Strapazen und oft Todesnahe mit sich gebracht ohne daß es zu einem D m kam

Wie ist hier die Frage des Kausalzusammenhanges bei einem dann eintretenden D m zu beantworten? Auch hier sind wieder 2 Fragen streng zu unterscheiden die einer echten primären Entstehung und einer Entschädigungspflicht (vgl dazu RERNER). Die erstere dürfte fast nie vorliegen. Fast immer handelt es sich um ein kongenital minderwertiges Pankreas. Daß die es aber spezifisch erkrankte und zwar zu der Zeit oder überhaupt das ist oft durch die schweren Belastungen des Krieges mit ganz überwiegender Wahrscheinlichkeit bedingt und muß entschädigt werden.

Natürlich muß die K D B Frage von Fall zu Fall sehr sorgfältig geprüft werden. Generell möchte ich sie nur für Frontkämpfer in schweren langdauernden Schlachten besonders Kesselschlachten bejahen denn hier kommen noch die gewaltigen körperlichen Strapazen bei oft völlig unzureichender Ernährung hinzu. Bei Etappendienst wird man mit der Anerkennung schon sehr viel zurückhaltender sein und für den Heimatdienst wird man im allgemeinen einen Zusammenhang ablehnen es sei denn daß er im Bombenhagel oder unter Verhältnissen die dem Frontdienst sehr nahe kommen ausgeübt wurde.

Nach dem ersten Weltkrieg war man wie SCHMIDT bei der Durchsicht von 11/8 Versorgungsakten feststellte in der Bewilligung von Kriegsrenten bei Zuckerkranken sehr großzügig. Die K D B wurde fast immer anerkannt selbst bei Heimatdienst.

Erst mit der Erkenntnis der Seltenheit des Kriegsdiabetes wurden vor allem durch den Einfluß von C v NOORDEN u UMBER die Bestimmungen sehr wesentlich verschärft (vgl z V die Entscheidung der Reichsversicherungsanstalt vom 9. Oktober 1928).

Für die Anerkennung einer K D B wurden 3 Voraussetzungen verlangt:

1 daß keine Tatsachen vorliegen die für das Bestehen einer Stoffwechselstörung vor dem Unfall bzw dem Kriegesprechen.

2 daß die Frist zwischen Unfall bzw Kriegsdienst und ersten klinischen Erscheinungen kurz ist (maximal etwa 1/2 J).

3 daß das Trauma die Bauchspeicheldrüse betroffen hat.

In dieser auch heute noch gültigen weil noch nicht geänderten Fassung welche die experimentellen und klinischen Erfahrungen der letzten Jahrzehnte in keiner Weise beruhtichtigt sind diese Bestimmungen weit überholt. VEIL GRAFE, WEITHALER, JACOBI und CARSTEN haben darauf mit aller Deutlichkeit hingewiesen. Schadeltraumen, schwere seelische Erschütterungen, Infektionen und schwere Kriegseinwirkungen müssen in besonders gelagerten Fällen bei bald hinterher auftretendem D m als entschädigungspflichtig angesehen werden. VEIL und STURM gehen allerdings viel zu weit wenn sie fast jede Art von Unfall und Verletzung irgendwie erheblicher Art als auslösende Ursache eines D m der quasi reflektorisch bedingt sei betrachten. Theoretisch spekulativ sind natürlich solche Einwirkungen möglich und gerade die heute so modern gewordene Lehre von SREFANSKI legt sie vielleicht vermehrt nahe.

Aber wir dürfen den Boden der Tatsachen nicht verlassen und verlangen Beweise daß solche Zusammenhänge tatsächlich vorliegen oder zum mindesten wahrscheinlich sind. Wollte man den weitgehenden Standpunkt von VEIL u STURM in dieser Frage akzeptieren was übrigens meines Wissens bisher kein Kliniker getan hat so wäre die Begutachtung außerordentlich einfach und wir kämen wieder auf den Standpunkt kurz nach dem ersten Weltkrieg mit seiner fast generellen Anerkennung einer K D B zurück. Im Jahre 1935 ist veranlaßt durch einen Artikel von mir „Anlage und Unfall“ eine sehr lebhaft diskutierte Diskussion in den Ärztlichen Mitteilungen

(Heft 24 S. 686 1955) über die Gutachten besonders bei anlagemäßigen Krankheiten geführt worden, beider die Ansichten zum Teil sehr schroff gegenüberstehen, doch kann auf diese Dinge in dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden.

Um die heute bestehende Verwirrung und Unübersichtlichkeit der Rechtsprechung zu beseitigen, ist es dringend notwendig, daß für das Bundesgebiet neue Richtlinien herausgegeben werden, welche dem gegenwärtigen Stande unseres Wissens auf diesem Gebiete Rechnung tragen.

Daß ein bereits vorhandener Dm durch ein Trauma verschlimmert werden kann, ist wohl kaum zu bestreiten. Vor allem K. STERN führt dafür aus der Literatur (SPITZER, LENHOFF, SCHWARZ, GRUBE u. a.) überzeugende Beispiele an. Entscheidend im Einzelfall ist auch hier die Schwere des Traumas und der Nachweis einer dauernden Verschlimmerung der Zuckerkrankheit.

Gefäßerkrankungen führen anscheinend nur selten zu einem Dm. JOHN teilt einige solcher Fälle mit. Bei Altersdiabetikern findet man manchmal schwere Sklerosen der Pankreasarterien, doch kommen die gleichen Veränderungen auch ohne Dm vor. Voraussetzung ist also ein minderwertiger Inselapparat.

KAUFMAN u. GOLDNER beschrieben einen Dm nach Coronarinfarkt. Bei solchen sind oft auch mit Fieber einhergehende Störungen des Kohlenstoffwechsels ziemlich häufig. In der Regel pflegen sie aber transitorischer Natur zu sein. Über einen Dm unmittelbar nach schwerer MGO-Vergiftung berichteten kürzlich RAUSCH und LADWIG.

### Literatur

Von den vielen Zehntausenden von Arbeiten über die Zuckerkrankheit sowie die Pathologie des Kohlenhydratstoffwechsels sind im folgenden in der Hauptsache die neuen Arbeiten bis einschließlich 1953 — einige auch 1954 bis 1957 — die der vorstehenden Darstellung zugrunde gelegt wurden, angeführt.

### Neuere und besonders wichtige ältere zusammenfassende

#### Darstellungen des Gesamtgebietes (Z)

ACHARD, CH. *Troubles des échanges nutritifs*. Bl. I Paris: Masson & Cie 1926 — ALLEN, F. M. *Studies concerning glycosuria and diabetes*. Boston: Leonard 1913.

BARACH, J. H. *Diabetes and its treatment*. New York: Oxford Univ. Press 1949 — BERTRAM, F. *Die Zuckerkrankheit*. 2. Aufl. Leipzig: Georg Thieme 1939. 4. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme 1950 — BOLLER, P. *Diabetes mellitus*. Wien: Urban & Schwarzenberg 1950 — FOSTER, A. *Handbook on diabetes mellitus and its treatment*. 2. Aufl. Calcutta: Thacker Spink & Co 1934 — FOSTER, R. *Diabetes mellitus*. Encyclopaedia Medica Chirurgica 1919 1936.

GANTANI, *Diabetes mellitus* (Leitf. von H. HANF). Berlin 1950 — CHABANIER, H. M. *Lebert et C. LOBO O'NEILL. Physio-pathologie et traitement du diabète sucré*. Paris: Masson & Cie 1939 — COLWELL, A. I. *Diabetes mellitus in general practice*. Chicago: D. C. Robinson 1941 — CONANT, C. P. *Treatment of Diabetes mellitus*. La Grange: Schwaab & Co 1950. *Diabetes*. J. Amer. Diab. Assoc. 1/ (1953) — *Diabetes Abstracts*. Publ. for the American Diabetes Association by the Lilly Research Laboratories. Bd. 1—10. New York 1941—1951.

DUNCAN, G. G. *Diabetes and obesity*. Philadelphia: Lea & Febiger 1953 — *Diabetes mellitus in diseases of metabolism*. Herausgeg. von C. G. DEXTER. 4. Aufl. S. 698. Philadelphia: W. B. Saunders Company 1951. Monograph. *Diabetes mellitus*. Philadelphia: W. B. Saunders Company 1951. Monograph.

FACCHERIO, I. *Treatment of diabetes*. Paris: Maloine 1950 — *Diabetes Mellitus*. Barcelona: Manuel M. tin 1930.

FALTA, W. *Die Zuckerkrankheit*. 3. Aufl. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1944. 4. Aufl. Falta-Hocher-Hall. Marburg 1953 — FRANK, F. *Pathologie des Kohlenstoffwechsels*. Basel: Benno Schwabe & Co 1919 — *Der Diabetes als Spezialkrankheit*. Istanbul: Contr. Clin. Sci. 34 (1953) — FRIEDRICH, D. *Diabetes*. Berlin (1934).

GRAFE, L. *Der Diabetes mellitus in der Neuzeit*. Klin. u. Chir. F. ILMNER. Bd. 11. S. 631. 1954 — *Die Krankheiten des Stoffwechsels und ihre Behandlung*. Berlin: Springer 1951 — *Metabolic diseases and their treatment*. Philadelphia: Lea & Febiger 1953 — *Lehrbuch der Stoffwechselkrankheiten*. In: *Lehrbuch der inneren Medizin*. Herausgeg. von SCHWABE, J. O. 6 u. 7. Aufl. Bd. 8. 1957. Berlin: H. de Gruyter & Co. Springer 1949 — *Die Erkrankungen des Kohlenhydratstoffwechsels*. In: *Handb. d. inn. Med.* VII. S. 10. 1951 — CREIFF, E. *Diabetes problem*. Leipzig: Georg Thieme 1950.



HANSEN P Diabetes in Bergen 1925—1941 O lo J Grundt 1946 — HEINSEN H A Die Zuckerkrankheit Klin der Gegenwart 5:1 (1936) — HILMAN SVAN DEN BERGH Vorlesungen über die Zuckerkrankheit Berlin Springer 1936 — HODSWORTH H P Gouldstonian lectures on the mechanism of Diabetes mellitus Lancet July 1939

JOPES A Therapie des Diabetes mellitus und hormonale Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels Hamburg Nolke 1947 — JOSLYN E P The treatment of diabetes 3 Aufl 1923 (auch übersetzt) 11 Aufl Philadelphia u New York Lea & Febiger 1937 — JOSLYN E P H F Root P WHITE A MARBLE and C C BAILEY The treatment of diabetes mellitus 8 Aufl Philadelphia Lea & Febiger 1946 9 Aufl 1952 — KÄEDING A Diabetes Komplikationen Stuttgart Enke 1936

LARRE M Le traitement du diabète 3 Aufl Paris Masson & Cie 1929 — Leçons cliniques sur le diabète Paris Masson & Cie 1933 — LAWRENCE P D The diabetic Life its Control by diet and Insulin 10 ed Boston 1933 — LEDERUR S v Das Pankreas In OPPENHEIMERS Handbuch der Biochemie Erg Bd 3 S 902 1936 — LE GENDRE P Troubles et maladies de la nutrition in Nouveau traité de médecine Bd 7 heraus geg von FOGNER VIDAL u TEISSIER Paris Masson & Cie 1924 — LICHTWITZ L Diabetes In Handbuch der inneren Medizin 2 Aufl von G v BERGMANN u R STAHELIN Bd IV/1 Berlin Springer 1926

MACCLEAN Modern methods in the diagnosis and treatment of glycosuria and diabetes London Constable & Co 1922 — MAURICAC P Le traitement du diabète en pratique médicale Paris Masson & Cie 1941 — MÖLLERSTROM Das Diabetesproblem Leipzig Georg Thieme 1943

MAUNY B Der Diabetes mellitus Wien Holder 1906 — NOORDEN C v u S ISAAC Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung 8 Aufl Berlin Springer 1927

PETRÉN Diabetes studier Kopenhagen Gyldendalske Boghandel 1923 — PIROUET C von u R WAGNER Die Ernährung des Diabetes Berlin u Wien Urban & Schwarzenberg 1928 — PRIEDEL R u P WAGNER Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung im Kindesalter Leipzig Georg Thieme 1932

RABINOWITSCH J M Diabetes mellitus Toronto The Macmillan Comp of Canada 1933 — RATHERY F Le diabète sucré Paris E Flammarion 1922

SCHUMACHER H u J Fast u jetzt 100 Jahre Diabetes mellitus Münch med Wchr 1906 517 — STAUB H Kohlenhydratstoffwechsel Insulin und Diabetes Stuttgart Thieme 1936

THANNHAUSER B Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten München J F Bergmann 1929

UMBER F Diabetes mellitus In Ernährung und Stoffwechselkrankheiten 2 Aufl Urban & Schwarzenberg 1925 3 Aufl 1929 — Die Stoffwechselkrankheiten in der Praxis 3 Aufl München u Berlin J F Lehmann 1939

WARENBURG H Les hyperglycémies Paris Masson & Cie 1936 — WHITE M Diabetes in childhood and adolescence Philadelphia Lea & Febiger 1931 — WIECHMANN E Die Zuckerkrankheit München J F Lehmann 1933 — WILDER R M Clinical diabetes mellitus and hyperinsulinism Philadelphia W B Saunders Company 1940 — Clinical diabetes mellitus and hyperinsulinism Philadelphia u London W B Saunders Company 1949 — WOHL M G Dietotherapy Philadelphia W B Saunders Company 1945

#### Einleitung

BERTRAM F Zur Pathogenese der Regulationskrankheiten Dtsch med Wschr 1930 97 134

CONSTAN G R Ist der Diabetes mellitus durch Insulinsuffizienz bedingt? Schweiz med Jb 29 (1949)

GRAFE E Der Diabetes mellitus als endocrine Regulationsstörung Ref auf 57 Kongr für Inn Med Verh 114 1951

HODSWORTH H P The syndrom of diabetes mellitus and its causes Lancet 1949 460 — HOUSSEY B A Diabetes as a disturbance of endocrine regulation Amer J Med Sci 192 681 (1931)

KATSCHE G Regulationskrankheit Diabetes Klinik u Praxis 1946 17 36

PANKHORST P Der Diabetes mellitus als Regulationsstörung und Erbkrankheit Ärztl Wschr 1948 7

SOSKIN S Endocrinology 26 (1940) — Physiologic Rev 21 (1941)

#### Historisches

ALLEN F W E STILLMAN and R FITZ Monogr Rockefeller Inst Med Res 11 1 (1949)

DOHAN F C and F D W LUKENS Experimental diabetes produced by the administration of glucose Endocrinology 42 244 (1948) — DUNN J S H L SHERMAN and N G B McLEITCH Lancet 1943 481

HOUSSEY B A Thyroid and metathyroid diabetes Endocrinology 35 158 (1944)

INGLE D J Diabetogenic effect of some cortinlike compounds Proc Soc Exper Biol a Med 44 176 (1940)

ROTSCHKE H E Geschichte der Physiologie Berlin Göttingen Heidelberg Springer 1953

- SCHUMACHER H u F. Münch med Wochr 1936 51. — STRIECK, F. Verh dtsch Ges inn Med 1937 1 9.  
 YOUNG F G. Permanent experimental diabetes produced by pituitary (anterior lobe) injections. Lancet 1935 37.

### Mortalität Morbidität und Ätiologie

- AARSETH J. Chronic relapsing pancreatitis Associated with pancreatic calcification diabetes mellitus and steatorrhea. Nord Med 44 1367 (1949). — ALLEN F M. Glycosuria J Metabol Res 1 1 (1922).  
 BARACH J H. Arch Int Med 89 636 (1927). — PAUPE G H. Metabolism 14 13 (1934). — BENCK JONES Med Tim a Gaz 1 53 (1865). — BLIESCH V P u a. Familiar diabetes mellitus in mice associated with insulinresistance obesity and hyperplasia of the islets of Langerhans. Amer J Path 98 369 (1952). — PODCZETEL C. Zur Klinik des vegetativen Nervensystems. Pef auf dem 54 Kongr für Inn Med Karlsruhe 1948. — BRUNSCHE J TH. DRESEL u L. LEWY Z f exp Path u Ther 91 338 (1949). — BRULL, L. Clinico notes on diabetes III dorsolumbar irradiation Diabetes Tuberculo s Rev med Liège 3 243 (1948). — BURSTEIN N and MCPATTERSON. Heredity in diabetes Report of five generations of diabetic family. South Med J 42 119 (1949).  
 CAMBRIDGE J I. Brit Med J 1949 38. — Lancet 1974 393. — CAPSTEIN M. Arztl Wochr 1949 Nr 4/46. — CRECELIN W. Ein Beitrag zur Frage der hypophysären dienecephalen Dysregulationen. Dtsch W Verdgt usw Arch 11 91 (1951). — CURSCHMANN H. Klin Wochr 1944 511.  
 DEMME u WALTERSKIRCHEN. Wien Z inn Med 194. — DORAN F C and F D W LUKENS. Experimental diabetes produced by the administration of glucose. Endocrinology 42 44 (1949). — DRESCHER S. Arch Verdgtkrh 33 (1974). — DUBLIN L J JIMENES and H H MARKS. Proc Assoc Life Ins Med Direct Amer 1 34 (1934). — DUBLIN L and H H MARKS. Mortality from diabetes throughout the world. Diabetes 1 205 (1950).  
 Erhebung n der Feischarvekammer zit bei SCHMIDT.  
 FLEISCH A. Der Diabetes mellitus eine Krankheit des Wohlstandes Schweiz med Wochr 1947 109. — Diabetes mellitus Krankheit des Wohllebens. Diamed 90 1854 (1948).  
 GAMMELIN A u Mitarb. Depressed condition and provoked hyperglycaemia. The rôle of emotional shock in the dienecephalohypophysial glucoregulatory system. Presse Med 5 78 (1949). — GENDEL and BENJAMIN. New England J Med 21 306 (1946). — GISSSEL. Chirurg 1913 H 1 5 6. — GOTTSTEIN A u F. UNBER. Dtsch med Wochr 1916 1309. — GRAPE L. Zur Frage d a traumatischen und Kriegsdabetes und eine Begutachtung. Med Klin 1914 Nr 12/13. — Zur Begutachtung der Diabetiker. Lebensvers Med 2 41 (1950). — Der Diabetes mellitus al endocrine Regulationskrankheit 57 Kongr inn Med Wiesbaden Verh 1951. — Zur Beurteilung des Zusammenhangs zwischen Unfall und Kriegsschaden und Stoffwechselkrankheiten. Münch med Wochr 1953 Nr 15 443. — Anlage und Unfall. Dtsch med Wochr 1954 1 45. — GRAHAM G. J. Poy Inst Publ Health Hyg 13 2 7 (1950). — GRIFFITH C. Münch med Wochr 191 968. — Diabetesprobleme. Leipzig Georg Thieme 1947. — GROTE L R. Neuzeitliche Diabetesbehandlung. Erg inn Med 19 (1933). — GUNTHER H. Sammlung und Auswertung ärztlicher Gutachten H 38 Leipzig 1940 und sozialmed Schriftenreihe Arbeit und Gesundheit herausgeg von MARTINECK H 38 b 1906 1941.  
 HANHART E. Erbpathologie des Stoffwechsels. In Handbuch der Erbpathologie Bd 4 1. Hälfte S 66 1940. — Helvet med Acta 11 4 3 (1947). — HANHART E. Neue Beiträge zur Kenntnis des Diabetes mellitus. Helvet med Acta 1 14 3 943 (194). — Neue Forschungsergebnisse über die Vererbung des Diabetes mellitus sowie Anhaltspunkte für seine primäre Ursache im Stammbaum. Arch Klinus Städt Verdgtforsch usw 25 53b (1950). — Zur Vererbung des Diabetes mellitus Schweiz med Wochr 1951 11 7. — HANHART E u R. LUCKENHOFF. Über die Bedeutung der erbmäßigen Gleich bzw Ungleichheit (Homo und Heterogenie) für die Erbprognose klinischer Merkmale des Diabetes mellitus und d r recessiven Taubstummeit Schweiz med Wochr 19 1 Nr 30 6. — HANHART E. Diabete morbidität und Erbllichkeit. Dtsch Nord. Laegerf. 63 (1950). — Ref 71 inn Med 14, 10 (1953). — HARRIS H. The familial distribution of diabetes mellitus a study of the relatives of 1941 diabetes probands. Ann of F g n 1 85 (1950). — HELLEMANS N. Acute onset of familial diabetes mellitus. Nederl Tijdschr Geneesk 1948 2097. — HENSWORTH H P. Clin. S 1 6 9, 11 (193). — Lancet 1938 1. — HOFF F. Med Klin 1948 363. — HORSTMANN P. Fndiabetikerstarb. J. Od n e amt 1 Dez 1949 Ugeskr Laeg (din) 119 1437 (1950).  
 JACOBI J u F. MEYTHALER. Zur Frage des traumatischen Diabetes mit besonderer Berücksichtigung seiner Begutachtung. Frg inn Med 4 189 (1933). — JENNY F. Gedank zum Thema Diabetes mellitus und Unfall. Z Unfallmed u Berufskrh 43 107 (1950). — JOINT H J (Clarendon). Diabetes in children. Ann Int Med 6 193 (1934). —



### c) Spezielle pathologische Physiologie des Stoffwechsels beim Diabetes mellitus des Menschen

In diesem Kapitel sollen die Besonderheiten des Stoffwechsels bei der menschlichen Zuckerkrankheit zur Darstellung gebracht werden. Hinsichtlich der physiologischen Grundlagen, die natürlich auch für den D. m. weitgehend Gültigkeit haben, sei auf die früheren Abschnitte verwiesen.

#### a) Der Gesamtstoffwechsel

Das Studium der Gesamt oxydationen beim D. m. hat eine sehr lange widerspruchsvolle Geschichte (Lit. bis 1923 bei H. GRAFE bis 1936 sehr eingehend bei DU BOIS), aber heute dürfte dies umstrittene Gebiet wohl im wesentlichen wenigstens für unkomplizierte Fälle geklärt sein. Es hat nicht nur theoretische sondern auch eminent praktische Bedeutung, weil von den Ergebnissen die Entscheidung über den Calorienbedarf der Zuckerkranken abhängt.

Schon PETTENKOFER u. VOIT (1867) beschäftigten sich in ihren ersten Respirationsversuchen mit diesen wichtigen Fragen, und bis in die Neuzeit hinein sind weit über 150 Arbeiten mit vielen Tausenden von Untersuchungen diesen Problemen gewidmet. Nur die wichtigsten Etappen seien hier kurz skizziert.

Eins der auffallendsten Symptome der Zuckerkrankheit ist die Abmagerung, die im allgemeinen umso stärker ist, je schwerer die Krankheit ist. Heute in der Insulinära sehen wir allerdings den schweren Diabetes magre nur noch selten. Die Ursachen der großen Gewichtsabnahmen liegen klar zutage. Es sind die großen Calorienverluste im Harn durch die Zuckerausscheidung (4,2 Cal pro 1 g) und in schweren Fällen die Acetonkörperausscheidung (7,5 Cal pro 1 g Aceton und 7,5 pro 1 g Acetessigsäure). Dazu kommen die großen Wasserverluste, die meist zur Verdünnung des Zuckers behufs Entlastung der Nieren erforderlich sind.

Die Frage, ob außerdem noch Stoffwechselsteigerungen vorliegen, wie früher meist angenommen wurde, konnte nur durch Respirationsversuche entschieden werden.

PETTENKOFER u. VOIT und die meisten anderen ersten Untersucher fanden keine sicheren Abweichungen von der Norm. Der erste der ichere Steigerungen mitteilte war (1906) MAGNUS LEVI [Lit. bei DU BOIS (Z)]. Später (1910, 1912 und 1923) setzten dann die umfassenden Respirations- und Calorimeteruntersuchungen von BRADY u. JOSLIN ein, die in 3 großen Monographien niedergelegt wurden. Sie brachten wechselnde Resultate und damit noch keine Klarheit. Anfangs wurden Steigerungen bis +10 bis 20% in sehr schweren Fällen gefunden. Es entsprach das den ersten Tierversuchen beim experimentellen pankreatischen Diabetes von FALTA, CROTE u. STAHELIN. Hier gingen allerdings die Erhöhungen bis zu +88,6% hinaus, aber es ließ sich später nachweisen, daß diese hohen Zahlen durch Fieber und Sekundärinfektionen bedingt waren. Wurden solche vermieden wie bei HEDON, LINDERLEIN u. s., so reduzierten sie sich auf 3—28%.

Im 1. Teile der großen Serie von BRADY u. JOSLIN (661) Respirationsversuche bei 113 Diabetikern) betrug die Steigerung +12% im Durchschnitt, in späteren Untersuchungen sanken aber die Zahlen auf —10%, und als dann die Unterernährungstherapie von ALLEN systematisch durchgeführt wurde, sogar auf —22%, mit Tiefstwerten von —30 bis 50%.

Wechselnde Resultate finden auch DU BOIS, ALLEN u. DU BOIS, LUSK, BOOTH, POLLY, GRAFF u. Mitarbeit. neuerdings BÜRGER u. PATZOLD, OWIC, WEHR u. KANICK (dort Lit.) FISHER u. KLEINERMAN, CEISSLER u. a.

Entscheidend für den Ausfall der Untersuchungen ist anscheinend die vorhergehende Ernährung, und der Ernährungszustand. Sind beide Faktoren normal, so

# Die Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels

bewegt sich auch der Grundumsatz fast immer in den normalen Grenzen von  $\pm 15$  bis 20% für die Einzelperson und um 0% für große Reihen. Das gilt auch für das allerdings nur selten untersuchte Homa (RICHARDSON u. MASOY).

Wenn auch die Differenzen in den abweichenden Versuchen noch nicht realisiert sind — 100%ige Übereinstimmungen gibt es ja beim Menschen und holo gesehen Methoden nicht — so kann doch als praktisches Ergebnis der zahllosen Versuche für Ernährungsziecke festgestellt werden daß der Calorienbedarf des Zuckerkranken von dem des Normalen im allgemeinen nicht abweicht. Diese Feststellung gilt allerdings nur für den unkomplizierten Diabetiker in einem anähernd normalen Ernährungszustand. Liegen Komplikationen wie Infektionen, Nieren- und Kreislaufkrankheiten vor, so also Leiden die an sich die Gesamtoxydation erhöhen, so können die Grundumsatzzahlen erhöht sein wie ältere und neue Untersuchungen an einem sehr großen Material von BIRGER u. Mitarb. PATZOLD, WEISS u. KATZ (hier Lit.) zeigen. Sie fanden in den allerdings abnormen Senkungen unter —20% letzteres wahrscheinlich durch Unterernährung bedingt die in der Ostzone damals besonders ausgesprochen war.

Welches Nahrungsmaterial wird nun im Organismus des Diabetikers verbrannt? Den besten wenn auch wegen der vielen auf ihn einwirkenden Faktoren nicht absolut zuverlässigen Anhaltspunkt dafür geben die respiratorischen Quotienten ( $RQ = \frac{CO_2}{O_2}$ ). Alle einwandfreien Untersuchungen stimmen darin überein daß diese beim Zuckerkranken tiefer liegen als die normalen Durchschnittswerte und zwar um so tiefer je schwerer das Leiden ist. Sie liegen in den schwersten Fällen bei 0.72 bis 0.73 oder bei entsprechenden Korrekturen für verbranntes Eiweiß und gebildete Ketokörper bei 0.71. Dem Werte für reine Fettverbrennung oder etwas darüber liegende Mengen von Zucker werden meines Erachtens immer verbrannt aber sie lassen sich im Respirationsversuch nicht immer sicher fassen. Ganz ver einzelt sind in der Literatur auch von zuverlässigen Beobachtern abnorm tiefe und abnorm hohe Zahlen für  $RQ$  mitgeteilt und haben zu allen möglichen Deutungsversuchen geführt auf die hier nicht näher eingegangen werden kann [Lit. und Diskussion bei Du Bois (2)]. Bei abnorm niedrigen Werten (0.65 bis 0.68) wurde an eine Zuckerbildung aus Fett gedacht, die theoretisch erklärbar konnte. Fände eine solche in irgendwie nennenswertem Umfange statt, so müßte sie im Respirationscalorimeter durch Differenz der direkten und indirekten Calorimetrie gefaßt werden können. Nach den sehr sorgfältigen Untersuchungen von LUSZ Du Bois u. Mitarb. stimmen aber beide innerhalb der Fehlergrenzen der komplizierten Methodik und Berechnungsart völlig (0.15% Abweichung) überein. Trotz dem kann eine Zuckerbildung aus Fett oder Eiweiß die heute meist beim Diabetiker angenommen wird vorgelegen haben, aber der gebildete Zucker mußte dann sofort verbrannt worden sein. Solche Zwischenstadien lassen sich aber heute mit den genannten Methoden nicht fassen.

Verstärkt man  $AA$  so steigen in den leichteren Fällen die Gesamtoxydationen (spezifisch dynamische Wirkung) und die  $RQ$  an, wenn auch selten über 0.8. In den schwersten Fällen kommt es stets zu einer spezifisch dynamischen Wirkung, wenn auch in schweren Fällen geringer als in der Norm.  $RQ$  steigt wenn überhaupt nur sehr wenig an. Fettzufuhr bedingt keine Ausschläge. Muskeltätigkeit läßt  $RQ$  unverändert oder senkt ihn etwas (GRAFE u. SALO). MAYER, RICHARDSON u. LEVINE) berechnet man aber auf Grund der stark gestei-

gerten Verbrennungen den  $h_h$  Umsatz so erweitert sich dieser gegenüber dem vorausgegangenen Nuchternwert in der Regel als deutlich gesteigert ein wichtiger Hinweis für die Notwendigkeit starker Muskelbetätigung beim D m

### β) Der Eiweißumsatz

Der experimentelle Pankreasdiabetes geht stets mit einer Steigerung des Eiweißstoffwechsels einher was schon MIKOWSKI feststellte (ALTA GROTE u. STAHELIN und nach ihnen viele andere [Lit. und eigene Untersuchungen bei GRAFE (Z)]) finden Steigerungen bis auf das 2—2½fache. Zum großen Teil sind diese aber wie beim Gesamtumsatz durch fieberhafte Infektionen bedingt. Sind die Wunden erst verheilt wie es unter Insulinschutz möglich ist so reduzieren sich die Werte auf + 28—60% (HÉDON, ENDERLEV u. a.) sind aber stets deutlich erhöht. Das gleiche gilt für den Alloxandibabetes (BAILEY u. BAILEY, DUNN u. LITCHIE, GOLDNER u. GONORI u. a. [Lit. bei BAILEY]) doch sind hier die Steigerungen der Eiweißverbrennungen im Durchschnitt geringer.

Im Gegensatz zum experimentellen Diabetes der Tiere bewegt sich der Eiweißumsatz beim menschlichen D m durchaus in normalen Grenzen von etwa 10 bis 12 g pro Tag bei gewöhnlicher Ernährung (MAGNUS LEVY, LUTHJE, McCLELLAN u. Mitarb. u. a. [Lit. bei GRAFE]).

Ein N Gleichgewicht oder ein N Einsatz läßt sich mit den gleichen Mengen Eiweiß erzielen wie in der Norm. Es gibt meines Wissens nur eine zuverlässige Beobachtung in der Weltliteratur mit einer abnorm hohen Eiweißinschmelzung von 24,8—38 g/Tag die von DU BOIS u. GEYELIN bei einem sehr schweren acidotischen Diabetiker im Hunger Sie dauerte aber nur 8 Tage und sank dann auf normale Werte ab so daß intercurrente ungeklärte Faktoren wahrscheinlich eine maßgebliche Rolle spielten. Jedenfalls liegt auch in solchen ungeheuer seltenen wenn nicht sogar einmaligen Fällen keine Notwendigkeit vor einen toxogenen Eiweißzerfall anzunehmen wie manche Erstuntersucher des Leidens (Lit. bei C. von NOORDEN (Z) und W. FALTA (Z)) es taten. Nach MOTTUO finden sich von Aminosäuren Cystin und Methionin vermindert in Serum und Organen dagegen vermehrt im Harn (weitere dort).

Für den Eiweißumsatz des Diabetikers gilt mithin das gleiche wie für den Gesamtstoffwechsel. Der Bedarf an Eiweiß ist beim normalisierten Kohlenhydratstoffwechsel nicht größer als in der Norm.

Die qualitativen Verhältnisse des Eiweißumsatzes d. h. die Frage der Zuckerbildung aus Eiweiß wurde schon früher besprochen. Der MIKOWSKISCHE Quotient  $\frac{D}{N}$  nach einigen Tagen völlig kohlenhydratfreier Kost bzw. nach Abzug der Nahrungskohlenhydrate von der Gesamtzuckerausscheidung im Harn gibt dafür einen guten Anhalt. Je höher er ansteigt um so schwerer ist die Erkrankung. Bei maximaler Bildung von Zucker aus Eiweiß hat er mit 3,5—3,7 genau den gleichen Wert wie im maximalen Chlorzinddiabetes (Zusammenstellung bei LUSK). Wie neuere Untersuchungen von MOHNIK u. RICHTER (unter KATSCHE) 1954 zeigten beträgt der Eiweißzucker für Glucose normal 1,67 mg %, beim D m 2,1 mg %, die entsprechenden Zahlen für Hexosamin sind 1,02 mg % bzw. 1,31 mg %. (Weitere Lit. bei MOHNIKE u. RICHTER.)

### γ) Das Verhalten des Kohlenhydratstoffwechsels beim Diabetiker

In dem einkleitenden Kapitel über die pathologische Physiologie des Kohlenhydratstoffwechsels wurde auch der Kohlenhydratstoffwechsel des Diabetikers in seinen Grundzügen besprochen. An die er Stelle sollen die beiden klinisch wichtigsten Symptome der Krankheit Hyperglykämie und Glucosurie kurz zur Darstellung kommen.

Frßbar sind sie in den Organen im Blut und im Harn. Die Zahl der zur Verfügung stehenden Methoden ist relativ klein da sie sich im wesentlichen darauf beschränken die qualitativen und quantitativen Verhältnisse der Glucose der wichtigsten Transport und Ausscheidungsform des Zuckers zu bestimmen. Dazu dienen die Polarisation und die Gärung die allerdings praktisch nur für den Harn in Betracht kommen ferner die Reduktionsmethoden mit ihrem weit größeren Aktionsradius. Dafür haften den letzteren aber der Fehler nicht ganz eindeutiger Resultate an da es sowohl im Harn wie im Blut neben dem Zucker auch andere reduzierende Substanzen gibt deren Menge allerdings glücklicherweise wenig ins Gewicht fällt. Der mit den üblichen Methoden bestimmte Zucker ist der sogenannte freie Zucker der in gleicher Höhe auch durch Dialyse gewonnen wird. Lépine (Z) unterscheidet zwei Formen des Organ- und Blutzuckers den *sucre imediat* wie er nach Vorbehandlung des Blutes mit kochendem Natriumsulfat bestimmt wird und den *sucre virtuel*. Diese Einteilung ist heute meist vergessen da ihre Grundlagen problematisch sind. Der *sucre virtuel* wird dadurch bestimmt daß der *sucre imediat* von dem Gesamtzucker der nach vorherigem Erhitzen mit Fluorwasserstoffsäure durch nachfolgende Reduktion ermittelt wird abgezogen wird. Er beträgt etwa 0.06–0.07%. Zum Teil ist er an Eiweiß gebunden und wird daher auch kurz als Eiweißzucker bezeichnet. Er läßt sich dadurch bestimmen daß das Blut im Autoklaven mit konzentrierten Mineralsäuren bei 120° erhitzt wird und von dem so ermittelten Wert der freie Zucker in Abrechnung gebracht wird. Auch durch Fermentwirkungen läßt sich der Gehalt an reduzierenden Substanzen vor allem im Blute steigern so daß die Gesamtmenge der als Glykose vorhandenen oder in Glykose leicht umwandelbaren Kohlenhydrate ermittelt werden kann. Die verschiedenen Methoden ergeben dabei aber verschiedene Zahlen. Daneben gibt es die für klinische Zwecke nicht in Betracht kommende und dafür auch überflüssige Methode der Glykogenbestimmung. Nicht reduzierende Zwischenstufen können wir mangels einer geeigneten Methode nicht fassen. Glücklicherweise ist aber zu vermuten daß deren Menge nicht groß ist.

An den Sitz der Stoffwechselstörungen die abnorm umsetzenden Organe selbst können wir im lebenden Organismus natürlich nicht heran. Wir sind angewiesen auf die Vorgänge die ihren Niederschlag im Blut und Harn finden. In Sonderfällen sind kleine Lebergewebsentnahmen bei einer Laparoskopie möglich. In der Regel sind es nur die stabileren Endprodukte höchstens gewisse in ganz kleinen methodisch schwer und unsicher frßbaren Mengen labiler Zwischenformen. So lassen sich Milchsäure Methylglyoxal Dioxyceton und Glycerinaldehyd Brenztraubensäure und Citronensäure quantitativ bestimmen. Für klinische Zwecke ist dabei allerdings bisher noch nicht viel wesentliches herausgekommen so daß für die Praxis der Nachweis und die Bestimmung der Glucose vollkommen ausreichend sind. Wie es mit dem Gehalt an Zucker und Glykogen in den unzugänglichen Geweben bestellt ist wissen wir in großen Zügen durch die Untersuchungen am rasch verarbeiteten überlebenden Organe. Der freie d. h. direkt als Glucose nachweisbare Zucker ist hier beim Diabetes entsprechend dem erhöhten Blutzucker meist auch erhöht wenn auch genaue vergleichende Bestimmungen darüber fehlen und methodisch auch nicht leicht durchführbar sind. Ein charakteristisches Verhalten weist das Glykogen auf. Seine Menge in der Leber nachtern bestimmt sinkt ziemlich parallel mit der Schwere der Erkrankung ab. Auf der Höhe des maximalen Pankreasdiabetes ist die Leber praktisch glykogenfrei. Demgegenüber ändert sich der Glykogengehalt des Muskels fast gar nicht (etwa 1%) sogar Steigerungen können hier vorkommen. Eine Sonderstellung nimmt die Niere ein. Sie hat die Fähigkeit zur Glykogenbildung auch im schwersten Diabetes nicht verloren sondern reichert sich aus dem überreichlich ihr zufließenden Blutzucker

damit an. Da das Glykogen mangels lytisch wirksamer Fermente in der Niere nur langsam der Aufspaltung unterliegt, so ist es auch länger nach dem Tode gut nachweisbar und liefert dem Pathologen oft wertvolle diagnostische Fingerzeige. Ein reichlicher Glykogengehalt der Nieren ist beim D. m. sogar ein konstanterer Befund als die Pankreasveränderung. Bisher ist der vermehrte Glykogengehalt der Nieren ganz vorwiegend farberisch nachgewiesen worden. Chemische Analysen in größerer Zahl waren hier dringend wünschenswert, da tinkturelles und chemisches Verhalten nicht miteinander parallel zu gehen brauchen. Nach unveröffentlichten Untersuchungen von Dr. MAGENDANTZ an meiner früheren Klinik scheint das für die Niere nicht zu gelten.

#### g) Die Hyperglykämie

Früher galt die Glucosurie als das wichtigste Zeichen des Diabetes mellitus. Wenn für die klinische Beurteilung und Behandlung auch die Harnuntersuchung aus rein methodischen Gründen immer im Vordergrund stehen wird, so gestattet doch erst die Untersuchung des Blutzuckers den tieferen, oft den einzigen Einblick in das Vorhandensein von Kohlenhydratstoffwechselstörungen. Durch BANG und HAGEDORN, JENSEN, FOLIN, BENEDICT, SCHAFFER u. SOMOGYI u. a. stehen uns heute so gute und relativ rasch ausführbare Blutzuckerbestimmungen auch für kleinste Mengen zur Verfügung, daß hier wirklich brauchbare klinische Methoden vorliegen, die heute immer herangezogen werden müssen, wenn auch der praktische Arzt selten in der Lage sein wird, sie selbst auszuführen, es sei denn, daß die gut orientierende Methode von CRESCENTIUS ist. Daß das Verhalten des Blutzuckers ein viel besseres Kriterium für die Art des Krankheitsprozesses ist, liegt auf der Hand. Aller Blutzucker muß erst die Nieren passieren, ehe er zu Harnzucker wird, und da es sich dabei nicht um einfache physikalische Vorgänge handelt (vgl. z. B. PUTTER und die neueste Zusammenfassung von E. u. J. FREY), sondern um biologische Prozesse von großer Kompliziertheit, so können in dieser Zwischenstation sehr erhebliche Störungen der Ausscheidung einsetzen.

Aus diesen Ausführungen ergibt sich von selbst die überragende Bedeutung des Blutzuckers. Seine Erhöhung, die sogenannte Hyperglykämie, ist das charakteristischste Zeichen des Diabetes. Wir sehen dabei ab vom Diabetes renalis, der mit der echten Zuckerkrankheit nur durch ein lockeres Band verknüpft ist.

Wie schon erwähnt, besteht der Blutzucker beim Normalen fast ausschließlich beim Diabetiker der Hauptsache nach aus Glucose. Vergleicht man aber beim schweren Diabetiker die Ergebnisse der verschiedenen Zuckeranalysenmethoden (Reduktion, Polarisation, Gärung) miteinander, so gehen die beim Normalen sich annähernd deckenden Resultate beim Diabetiker zum Teil beträchtlich auseinander (STEFF, GRAFE und SOROSKY-FREY) und zwar in dem Sinne, daß die Reduktionsmethoden bis zu 40 % höhere Werte liefern, während die beiden anderen Bestimmungsvorgänge (Polarisation und Gärung) untereinander kaum differenzieren. Die höheren Reduktionswerte sind zum kleinen Teil durch auch im normalen Blute kreisende, im schweren Diabetes manchmal etwas vermehrte, gleichfalls reduzierende Nichtkohlenhydrate wie Kreatin, Kreatinin, Oxyprotein und Glucuronsäure hervorgerufen, der Hauptsache nach aber wohl durch Acetaldehyd (STEFF) ferner gewisse Zwischenkohlenhydrate (GABBE), möglicherweise auch noch durch unbekannte Substanzen. Mit der Bekämpfung des Diabetes vor allem unter Insulinwirkung, ändern sich die differierenden Werte wieder zusammen, ein Beweis dafür, daß die pathologisch gebildeten Substanzen aus dem Blute verschwunden sind (GRAFE und SOROSKY-FREY).

Der Blutzucker des Diabetikers zeigt im Gegensatz zur Norm (vgl. LEDEBLER (Z)) keine annähernd gleiche Verteilung auf Blutkörperchen und Plasma, sondern reicht sich im Serum etwas mehr an (WIDHJIMANN).



Der Blutzucker interessiert vor allem unter zwei Bedingungen entweder bei völliger Nuchternheit bzw. ohne Insulinzufuhr oder nach Kohlenhydratbelastung. Im ersteren Falle genügt eine Doppelbestimmung, im zweiten ist eine Serie von vier bis sechs notwendig.

Während beim Normalen der Blutzucker nüchtern 0,07—0,12% beträgt, weist der Diabetiker Steigerungen auf bis zu der Pegelordzahl von 2,58% (AEDWERT u. VETTER) sowie 2,06% von LAWRENCE. Der höchste von mir selbst beobachtete Wert war 1,4%. Dieser sowie die meisten anderen Kranken mit extrem hohen Werten konnten noch gerettet werden. Ein Wert von 130 mg % spricht fast entscheidend für D. m.

Die praktisch wichtigste Frage ist natürlich die nach der Bedeutung der Hyperglykämie für die Beurteilung der Krankheit. Im allgemeinen ist die Zuckerkrankheit um so schwerer, je höher der nüchterne Blutzucker zu Beginn der Behandlung ist. GRAY (unter JOSLYN) hat das an 210 tödlichen Fällen aus der Zeit vor der Entdeckung des Insulins in folgender Tabelle sehr überzeugend dargetan.

Tabelle 80. Beziehungen zwischen Blutzuckerhöhe und Lebensdauer (nach GRAY)

Blutzucker nüchtern %	Anzahl der Kranken	Durchschnittliche Lebensdauer in Jahren Untersuchung ab
0,40—0,57	10	0,66 Jahre
0,30—0,39	48	1,13
0,20—0,29	90	1,23
unter 0,20	62	1,81

Für PETREY (Z) war 0,25% die kritische Zahl, nach der er schwere und leichte Fälle einteilte und die Prognose stellte. Wenn hier auch zweifellos gewisse Gesetzmäßigkeiten vorliegen, so sind doch darauf auch v. NOODEN und ISAAC (Z) hinwiesen, genug Ausnahmen vorhanden, welche gegen eine strenge Pegel sprechen. Erst recht gilt das für unsere heutige Zeit, in der die Prognose des Diabetes weitgehend von der gewissenhaften Durchführung einer zweckmäßigen Behandlung abhängig ist.

Mit zunehmender Dauer der Krankheit pflegt der unbeeinflusste Blutzucker oft als Zeichen der Verschlechterung der Krankheit anzusteigen.

Bei der Beurteilung der Nuchternwerte des Blutzuckers ist immer zu bedenken, daß außer dem Charakter der Krankheit selbst noch andere Faktoren auf ihn von Einfluß sind, vor allem Art und Menge der vorausgegangenen Ernährung, endokrine Einflüsse, Insulininjektionen, das Lebensalter, der Blutdruck und das Verhalten der Nieren, ja selbst Klima und Bäder (CURSCHMANN) sowie intensive Sonnenbestrahlung. Liegt die nächste Nahrungsaufnahme länger als 12 Std zu ruck, so ist der Nuchternwert tiefer, weil der Blutzucker auch in den späteren Hungerstunden meist weiter ab sinkt, wenn auch nicht in dem Ausmaße wie in den ersten 6 Std. Die Kurve verläuft asymptotisch, so daß erst nach zweimal 24 Std sicher die Minimalwerte erreicht werden. Unter den vorher aufgenommenen Nahrungsmitteln sind die Kohlenhydrate für die Gestaltung der Zuckerkurve am folgenden Tage am wichtigsten. Ihre Wirkung ist auch nach 24 Std noch nicht abgeklungen, und erst recht macht sich ein hoher Kohlenhydratgehalt der Kost der ganzen vorausgehenden Tage noch einige Zeit geltend. Selbst bei einer kohlenhydratarmen Nahrungszufuhr kann die morgendliche Senkung sich fortsetzen, so daß abends niedrigere Werte erhalten werden als morgens. Diesen Typus hat vor allem PETREY beschrieben. Auch wir sehen ihn häufig, er ist therapeutisch sehr wichtig, denn er leistet natürlich einen antihypoglykämischen Vorschub.

Nach Nahrungsaufnahme steigt der N i ternblutzucker schon normal rasch an auf 200 mg im Capillarbilet (Fruerbeere Ohrläppchen) oder 0 mg % in venösen Blüte. Höhere Werte liefern da Vorzeichen eines Diabetes (Parallelismus zwischen Capillar- und Venenblut) eine Embolien den Glukoseverbrauch zu erhalten, doch sind nach dem statischen Untersuchungen von MONTAGAL die Schwankungen nicht so groß. Die meisten zuversichenden Zeiten sind, daß die Beurteilung des Gewebeszuckerverbrauchs auf dem Wege doch recht problematisch ist.

Die innersekretorischen Einflüsse zeigen sich auf Hypophyse, Nebennieren und Schilddrüse (Zusammenhang bei SOSEKIN, LIEBEV, SOW, E. FRANK).

Um ein Urteil über die Stärke des Diabetes zu gewinnen, ist es zweckmäßig, die Krankheit ohne vorhergehende Ernährung zu untersuchen. Erstreitet gibt das Verhalten des Blutzuckers der Nüchternkur eine Vorstellung. Injektionen am Morgen des Untersuchungstages deuten sich unter allen Umständen bei den meisten, besonders auch für die Maßnahmen an den Vortagen.

Die Tendenz zur Blutzuckererholung nimmt parallel mit der auch verschlechternden Toleranz mit dem Alter zu.

Jedoch kommt der Altersfaktor für die Höhe des Blutzuckers weniger zur Geltung als man denken sollte.

Sehr merkwürdig und ungeklärt sind die Beziehungen zwischen Blutzucker und Blutdruck. Es ist eine Tatsache, daß Hypertoniker sehr häufig erhöhte Blutzuckerwerte zeigen, zumal bei älteren Patienten. Eher verständlich ist das schon bei Bluthochdruckgegenden renaler Genese und bei Nierenkrankheiten ohne Hypertonie, wenn auch der Mechanismus noch keineswegs klar ist. Die Abkühlung des Nierenfilters von der Nephrosenregion ist nicht nur ein bildlicher Ausdruck für die Funktionsstörung, sondern oft ganz konkret vorkommend. Aus der Lungentorgerne, die sich bei der Vorangzunehmenden Pseudofraktenkomplex noch später gegangen.

Sehr charakteristisch ist die Blutzuckerkur nach Glukosebelastung, sei es durch Injektion der dabetischen Stoffwechselstörung der Krankheit, sei es durch die Zeit, wo der Nüchternwert normal ist.

Der Verlauf der Kur, der normalerweise bei Belastung mit 100 g Glykose ergibt sich sehr gut aus folgender, etwa abgemessener Tabelle von JOHNSON, welche die Durchschnittswerte eines sehr großen Materials (400) zeigt.

Tabelle 1. Durchschnittliche Blutzuckerwerte nach Belastung mit 100 g Glykose (nach JOHNSON)

Alter	Nüchternwert	Blutzucker nach 100 g Glykose			
		0 h m n	1 h	2 h	3 h
0-10	0,11 u. weniger	0,09	0,14	0,1	0,11
11-20		0,09	0,14	0	0,1
21-30		0,1	0,15	0	0,1

Vergleichen wir die Zahlen mit den anderen, so ergeben sich charakteristische Unterschiede bei Blutzuckerkurven. Normalerweise ist die Kur einflach, langsam ansteigend, und die Werte liegen unter 0,1. Bei Diabetes ist die Kur steiler, und die Werte liegen über 0,1. Die Tabelle zeigt, dass die Blutzuckerwerte nach Belastung mit 100 g Glykose bei verschiedenen Altersgruppen unterschiedlich sind. Bei den jüngeren Gruppen (0-10, 11-20) liegen die Werte im Normalbereich, während bei den älteren Gruppen (21-30) die Werte etwas höher liegen.

Diabetes der höchste Gipfel mit 0 20% beim schweren mit 0 27% erst nach einer Stunde. Nach 3 Std ist beim Gesunden der Ausgangswert schon wieder erreicht, beim leichten Diabetes noch etwas (+ 0 01%) beim mittelschweren und schweren noch erheblich (+ 0 05%) überschritten.

Der hyperglykämische Grenzwert der Norm bei Zuckerbelastung liegt bei etwa 0 16%. Werte darüber hinaus, die auch bei wiederholter Untersuchung wiederkehren, sind immer auf beginnenden Diabetes verdächtig. Voraussetzungen für die diagnostische Brauchbarkeit der Belastungskurven sind Freiheit von Krankheiten, die schon normalerweise den  $Kh$  Stoffwechsel verändern können, besonders Infekte, Überfunktionszustände von Hypophyse und Thyreidea, von Magen und Darmkrankheiten, normale  $Kh$  Zufuhr (nicht über 300 g) an den Vortagen sowie Nicotinabstinenz.

Noch in zwei weiteren Punkten unterscheidet sich die alimentäre Blutzuckerkurve des Diabetikers von der des Normalen: im Endverlauf und bei einer rasch folgenden zweiten Belastung mit Glykose.

Außerordentlich oft, wenn auch nicht

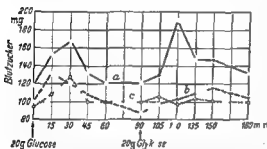


Abb 59 V halten des Blutzuckers nach mehrfachen Zuckergabe: a 1. Diabetiker, b 2. Diabetiker, c 3. Diabetiker. (V. v. Noorden und S. Isaac, Die Zuckerkrankheit, 8. Aufl., S. 158, B. H. Springer 1938)

gesetzmäßig sinkt die hyperglykämische Kurve zum Schluß unter den Ausgangswert herab, erreicht also für kurze Zeit subnormale Werte. Man hat das wohl mit Recht auf eine überschüssige Insulinproduktion zurückgeführt und daraus zum Teil etwas zu weitgehende diagnostische Schlüsse auf die Stärke der Insulinsekretion gezogen (DEPISCH und HASENOHRL). Diagnostisch und prognostisch wichtiger ist die zweite Abweichung von der Norm, die Veränderungen der Blutzuckerkurve nach Doppelbelastung (HAMMAN, HIRSCHMANN (1919) in Amerika und

unabhängig und kurz nach ihnen TRAUGOTT u. STRAUB (1921/22) in Deutschland) haben zuerst solche Glucosedoppelbelastungen empfohlen, die vielfach hinsichtlich der Mengen, des zeitlichen Abstandes und des Zeitpunktes der Blutentnahmen modifiziert wurden. Nach vielen Vorversuchen hat sich bei uns (DILSEN u. TROPP) folgendes Verfahren am besten bewährt:

Erste Glucosegabe 25 g nach 1 1/2 Std, 75 g Blutentnahmen nach 15, 30, 45, 60, 90, 105, 120, 150 und 180 min.

Als pathologisch wird die Kurve dann bezeichnet, wenn die Höhe des 2. Gipfels die des 1. um mindestens 50% überragt.

Die Kurve (Abb 59) von v. NOORDEN u. ISAAC, die kleinere Glucosemengen verwandten, gibt ein gutes Beispiel für den Kurvenverlauf beim Normalen, bei Schwangerschaftsdiabetes und leichtem Diabetes.

EXTON u. ROSE haben das Verfahren in Amerika wesentlich vereinfacht, indem sie 2 x 50 g Glucose in Abstand von 1 1/2 Std geben und nur 3 Blutzuckerbestimmungen (nüchtern und 1 1/2 Std nach jeder Glucoseaufnahme) durchführen. Ein Diabetes wird von ihnen dann angenommen, wenn der 2. Kurvengipfel deutlich höher als der erste liegt. Ob dieses außerordentlich einfache Verfahren ebenso viel oder vielleicht sogar bessere Ergebnisse hat als die eben geschilderten umständlicheren, entzieht sich meiner Beurteilung. Es fehlt in Amerika nicht an kritischen Stimmen (vgl. z. B. LANGNER u. Mitarb.), die meisten Nachprüfungen (Lat. bei JOSLIN u. Mitarb. (Z) sowie DUNCAN (Z)) sprechen aber für eine gute Brauchbarkeit. MATTHEWS

u Mitarb behaupten sogar daß die Ergebnisse der Methode in 93% bei Normalen und in 98% bei Zuckerkranken dem klinischen Befunde entsprechen Auch die neuesten Nachprüfungen von K. SCHMIDT fielen sehr günstig aus

Die Verbreitung dieser Modifikation der Doppelbelastung besonders in Amerika und England ist daher sehr groß Hinsichtlich der Ursachen für den 2. Kurvenanstieg gehen die Meinungen noch auseinander Während früher allgemein eine relative Ineffizienz der Insulinproduktion welche die 2. Glucosemenge nicht in normaler Weise zu bewältigen vermag angenommen wurde glauben SOSSKY u Mitarb sowie BEST und TAYLOR die beim totalen Pankreasdiabetes einen normalen zweiten Kurven Gipfel sahen solange noch die Leber intakt war daß dieser der Hauptsache nach durch GlucoseSpeicherung in der Leber bedingt ist BEST u TAYLOR denken aber auch an die Möglichkeit anderer endokriner Einflüsse

Testproben mit Einzelbelastung sind von RADOSLAV (unter FALTA) und HINSWORTH angegeben Im RADOSLAVschen Versuche werden nach Nuchternwertbestimmung des Blutzuckers 14 Einheiten Standardinsulin injiziert und dann der Blutzucker in stündlichen Intervallen 6mal weiter verfolgt Während bei diesem Verfahren die Kurve des Gesunden den Ausgangswert nicht oder nur wenig unterschreitet zeigt die Hyperglykämiekurve des Diabetikers meist einen steilen Abfall

Auf dem gleichen Prinzip beruht der HINSWORTH Test Die diagnostische Bedeutung dieser Proben ist nicht sehr groß doch geben sie einen gewissen Anhaltspunkt für die Ansprechbarkeit des Organismus auf Insulin

BRUSAMLEN hat Adrenalin zur Belastung empfohlen Subcutane Injektionen von 0,5—1,0 cm<sup>3</sup> Adrenalin oder Suprarenin führen normalerweise zu einem raschen Blutzuckeranstieg der nach 1—1 Std mit etwa 60—100% den Ausgangswert überschreitet um ihn dann nach 2—5 Std eventuell nach vorheriger hypoglykämischer Phase wieder zu erreichen Beim Diabetiker verläuft die Kurve in der Regel flacher Da der Ausfall der Kurven sehr wesentlich vom Glykogengehalt der Leber und eventuell von anderen Inkretdrüsen mitbestimmt werden kann ist die diagnostische Brauchbarkeit auch dieser Probe gering Auf die Problematik aller dieser Belastungskurven hat neuerdings APPEL (unter RERSWEIN) hingewiesen Brauchbar sind sie nur wenn sie beim gleichen Kranken häufiger (mindestens 3mal) angestellt werden und der Mittelwert zur Beurteilung herangezogen wird

Gegenüber den Kohlenhydraten treten die anderen Nahrungsmittel hinsichtlich des Blutzuckerreffektes weit zurück Fett ist völlig ohne Einfluß selbst wenn man es beim schwersten Diabetiker in großen Mengen gibt Die Wirkung des Eiweißes hängt von der Schwere der Erkrankung ab der leichte und vielfach auch der mittel schwere Diabetiker reagiert überhaupt nicht darauf der schwere mit einem deutlichen aber nur selten starken Anstieg der Kurve Während chronische Alkoholfuhr beim Gesunden Hyperglykämie machen kann ist beim Diabetiker der nicht Potator ist auch eine große einmalige Alkoholdosis ohne Einfluß

Von anderen Faktoren welche beim Diabetiker den Blutzucker in die Höhe treiben können sind starke psychische Erregungen zu denen auch Schmerzen gehören sowie die Muskulatur erwähnt es sind die gleichen Ursachen die schon beim Nichtdiabetiker auf den Blutzucker steigend einwirken nur sind im allgemeinen wie leicht verständlich die Ausschläge beim Zuckerkranken häufiger und stärker

Hinsichtlich der Bedeutung der Hyperglykämie besonders in therapeutischer Beziehung s. auf das Kapitel Behandlung verwiesen

### e) Die Clinurie

Die Glucosurie ist die Folge der Hyperglykämie Auch der normal Urinenthalt kleinste Zuckermengen (unter 0,01%) Zur deutlichen Zuckerausscheidung im Harn kommt es wenn der sogenannte Schwellenwert des Blutzuckers (K. FABER

und NEEFGAARD) gerade eben überschritten wird. Eine bestimmte Zahl läßt sich dafür nicht angeben. Selbst beim Nichtdiabetiker schwanken die Werte in einer Breite von 0,16—0,19%. Wenn wir den Diabetes renalis mit einbeziehen ist beim Diabetiker die Spielbreite 0,08—0,20% für den echten Diabetes 0,15—0,20% doch sah ich vereinzelt noch weit höhere Werte (bis 0,33%) ohne gleichzeitige Glucosurie. CAMPBELL u. Mitarb. geben für den leichten Dm Grenzwerte von 99—228 mg % an. Die Ursache der großen Variabilität ist noch keineswegs klar, obwohl vor allem nordische (MALMROS) und französische Kliniker insbesondere M. LANGE (Z) viel scharfsinnige Untersuchungen zur Klärung dieser Frage veranlaßt haben. Man kennt nur einige wirksame Faktoren, das ist neben der absoluten Höhe vor allem auch die Dauer der Hyperglykämie. Bei flüchtigen recht beträchtlichen Erhöhungen kann Glucosurie ausbleiben, während sie bei länger dauernden mäßigen Steigerungen beim selben Individuum in die Erscheinung tritt. Maßgebend ist wohl in jedem Falle der jeweilige Zustand der Nieren, den wir noch nicht näher analysieren können. Eine experimentelle Beeinflussung der Nierendurchlässigkeit ist bisher nur mit Diuretin möglich gewesen (POLLAK), aber auch das gilt anscheinend nur für das Tier, nicht für den Menschen.

#### aa) Grade und Schwankungen der Glykosurie im allgemeinen

Die Stärke der Glykosurie schwankt zwischen feinen Spuren und 12 und mehr Prozent. Zahlen über 8% sind ziemlich selten, da zur Ausscheidung erheblicher Zuckermengen gewöhnlich große Wasserrate mobilisiert werden, um einer Überbelastung und Schädigung der Nieren, die auch schon oft genug in Gestalt geringfügiger Albuminurien in die Erscheinung tritt, entgegen zu wirken.

Aus den Beziehungen zwischen Gesamturinmenge und spezifischem Gewichte lassen sich gewisse allerdings nur ganz oberflächliche Schätzungen über den prozentualen Zuckergehalt herleiten, wie folgende Zahlenreihen von v. NOORDEN und JOSLIN zeigen.

Tabelle 83

Beziehungen zwischen Urinmenge, spezifischen Gewichten und prozentualen Zuckergehalt

Urinmenge cm	v. NOORDEN		JOSLIN	
	spez.	Zuckergehalt	spez.	Zuckergehalt
1.00—2.500	1025—1030	2—3	1014—1038	2—8
2.500—4.000	1030—1036	3—5	1010—1044	2—6
4.000—6.000	1030—1040	4—7	1014—1036	2—8
6.000—10.000	1030—1046	6—9	1006—1036	0,3—7

Die spezifischen Gewichte sind für die Beurteilung noch am brauchbarsten in den Fällen, in welchen hohe Urinmengen und hohe spezifische Gewichte zusammen treffen.

Trotz solcher Fingerzeige darf man sich bei der Beurteilung von Zuckerkranken niemals mit den Bestimmungen der Urinmenge und des spezifischen Gewichtes begnügen, sondern muß, sofern es sich nicht um minimale Spuren handelt, den Zucker quantitativ bestimmen. Auf das Methodische kann hier im einzelnen nicht eingegangen werden. Die Polarisationsbestimmung wird immer wegen der Paschheit und Einfachheit ihrer Anwendung an erster Stelle stehen, vor allem für den praktischen Arzt. Sie ist auch unter Verwendung eines guten Apparates für die leichteren Fälle genügend genau. Sobald aber Substanzen im Urin auftreten, die gleichfalls auf die Ebene des polarisierten Lichtes einwirken, wie z. B. die links drehende  $\beta$ -Oxybuttersäure bei der Acidose des schweren Diabetikers, müssen notwendig die Drehungszahlen zu falschen Schlüssen auf den Zuckergehalt führen.

und es kann der paradoxe Fall eintreten daß trotz starker Reaktion bei den gewöhnlichen qualitativen Induktionsproben polarimetrisch kein Anschlag zu finden ist

Aber auch die anderen quantitativen Methoden haben ihre Nachteile. Sehr exakt und einfach ist zweifellos die Bestimmung durch Gärung (wenn gut wirkende Hefe und ein gutes Saccharometer (z. B. von JONSTRUP und seine Modifikationen) verwendet werden) denn hier wird wirklich nur der Stoff bestimmt auf den allein es ankommt nämlich die Glucose. Der Nachteil besteht außer in der Beschaffenheit eines wenn auch primitiven Thermostaten vor allem darin daß die Analysen für die Kostfestsetzung des gleichen Tages nicht mehr benutzt werden können da die Vergärung erst nach frühstens 6–8 Std. meist noch später vollständig ist. Eine Menge störender Einflüsse wie Acetonkörper, anderweitige Kohlenhydrate und andere reduzierende Substanzen fallen hier fort.

Gegen die Induktionsmethoden in ihren zahlreichen Modifikationen spricht für den Praktiker daß sie auch in ihren einfachsten Formen noch zu umständlich und zeitraubend sind. Theoretisch besteht der Einwand daß nicht nur die Glucose allein sondern alle reduzierenden Substanzen im Harn (Kreatin, Kreatinin, Acetaldehyd, Oxyprotein-säuren und vor allem andersartige Kohlenhydrate (aus Milch, Gemüse, Früchten und anderen Nahrungsmitteln) und Glucuron-säure) gefaßt werden. Praktisch paßt das aber nur bei ganz schwachen Reaktionen eine Folge des großen der Glucosegehalt des Urins, um so weniger fällt diese Fehlerquelle ins Gewicht.

Die Tatsache daß entsprechend der meist verwendeten polarimetrischen Bestimmung der Zuckergehalt des Harns gewöhnlich in Prozenten angegeben wird darf nicht zu der Annahme führen daß diese Angabe die wichtigste ist. Zur Beurteilung der Einzelrolle mag sie genügen für die Kontrolle der Behandlung, bedarf es aber der Kenntnis der pro Tag auszuscheidenden absoluten Zuckermengen die bei bekannter Urinmenge und bekanntem Prozentgehalt ja ohne weiteres sich ergibt. Bezüglich der diagnostischen Bedeutung der Stichprobenuntersuchungen sei auf das Kapitel Diagnose verwiesen.

Nach dem Vorgehen von SEEGEN THALBP. u. NOODEN u. a. lassen sich drei Grade von Glykosurie unterscheiden:

1. Die leichte Glykosurie die nach Fortlassender Kohlenhydrate (abgesehen von Gemüsen mit niedrigem Kohlenhydratgehalt) schon bei gemischter Kost verschwindet.
2. Die mittel schwere Glykosurie zu deren Beseitigung es auch gleichzeitig einer erhöhten Einschränkung des Eiweißes in der Nahrung bedarf.
3. Die schwere Form die entweder überhaupt nicht auf rein diätetischem Wege zu beseitigen ist oder nur unter völliger Ausschaltung des animalischen Eiweißes und gleichzeitiger Herabsetzung des Caloriengehaltes der Nahrung.

Die Beurteilung im Einzelfalle wird meist erst einige Tage nach der entsprechenden Diätestellung möglich sein. Die geübteste Einteilung hat mit der Einführung der Insulinbehandlung wesentlich an praktischer Bedeutung verloren da Untersuchungen über den Grad der Glykosurie meist überflüssig werden und die wirkliche Therapie in der Regel sofort einzusetzen soll.

### ββ) Faktoren welche die Glykosurie beeinflussen

Auftreten und Ausmaß der Glykosurie ist natürlich im wesentlichen von den gleichen Einwirkungen abhängig wie die Hyperglykämie. Der Hauptfaktor der ja auch der Orientierung über die verschiedenen Stadien der Glykosurie zu Grunde liegt ist die Ernährung und hier wieder in erster Linie ihr Gehalt an Kohlenhydraten. Diese sind aber hinsichtlich ihrer glykosurischen Wirkung keineswegs gleichwertig sondern rangieren in absteigender Linie folgendermaßen:

und NEERGAARD) gerade eben überschritten wird. Eine bestimmte Zahl läßt sich dafür nicht angeben. Selbst beim Nichtdiabetiker schwanken die Werte in einer Breite von 0,15—0,19%. Wenn wir den Diabetes renalis mit einbeziehen ist beim Diabetiker die Spielbreite 0,08—0,20% für den echten Diabetes 0,15—0,20% doch sah ich vereinzelt noch weit höhere Werte (bis 0,33%) ohne gleichzeitige Glucosurie. CAMPBELL u. Mitarb. geben für den leichten Dm Grenzwerte von 99—228 mg % an. Die Ursache der großen Variabilität ist noch keineswegs klar, obwohl vor allem nordische (MALMÖS) und französische Kliniker insbesondere M. LARRE (Z) vielstufsmige Untersuchungen zur Klärung dieser Frage ver wandt haben. Man kennt nur einige wirksame Faktoren, das ist neben der absoluten Höhe vor allem auch die Dauer der Hyperglykämie. Bei fluchtigen, recht beträchtlichen Erhöhungen kann Glucosurie ausbleiben, während sie bei länger dauernden mäßigen Steigerungen beim selben Individuum in die Erscheinung tritt. Mißgebend ist wohl in jedem Falle der jeweilige Zustand der Nieren, den wir noch nicht näher analysieren können. Eine experimentelle Beeinflussung der Nierendurchlässigkeit ist bisher nur mit Diuretin möglich gewesen (POLLAK) aber auch das gilt anscheinend nur für das Tier, nicht für den Menschen.

#### aa) Grade und Schwankungen der Glykosurie im allgemeinen

Die Stärke der Glykosurie schwankt zwischen feinen Spuren und 12 und mehr Prozent. Zahlen über 8% sind ziemlich selten, da zur Ausscheidung erheblicher Zuckermengen gewöhnlich große Wasservorräte mobilisiert werden, um einer Überbelastung und Schädigung der Nieren, die auch schon oft genug in Gestalt geringfügiger Albuminurien in die Erscheinung tritt, entgegen zu wirken.

Aus den Beziehungen zwischen Gesamturinmenge und spezifischem Gewicht lassen sich gewisse, allerdings nur ganz oberflächliche Schätzungen über den prozentualen Zuckergehalt herleiten, wie folgende Zahlenreihen von v. NOORDE und JOSLIN zeigen.

Tabelle 8.

Beziehungen zwischen Urinmenge, spezifischen Gewichten und prozentualen Zuckergehalt

Urinmenge in g	v. NOORDE		JOSLIN	
	spez. Gew.	Zucker %	spez. Gew.	Zucker %
1600—2000	1000—1030	2—3	1014—1038	2—8
2500—4000	1030—1038	3—5	1030—1044	5—6
4000—6000	1032—1040	4—7	1044—1036	2—8
6000—10000	1030—1046	6—9	1006—1036	0,3—7

Die spezifischen Gewichte sind für die Beurteilung noch am brauchbarsten in den Fällen, in welchen hohe Urinmengen und hohe spezifische Gewichte zusammen treffen.

Trotz solcher Fingerzeige darf man sich bei der Beurteilung von Zuckerkranken niemals mit den Bestimmungen der Urinmenge und des spezifischen Gewichtes begnügen, sondern muß, sofern es sich nicht um minimale Spuren handelt, den Zucker quantitativ bestimmen. Auf das Methodische kann hier im einzelnen nicht eingegangen werden. Die Polarisationsbestimmung wird immer wegen der Raschheit und Einfachheit ihrer Anwendung an erster Stelle stehen, vor allem für den praktischen Arzt. Sie ist auch unter Verwendung eines guten Apparates für die leichten Fälle genügend genau. Sobald aber Substanzen im Urin auftreten, die gleichfalls auf die Ebene des polarisierten Lichtes einwirken, wie z. B. die links drehende  $\beta$ -Oxybuttersäure bei der Acidose des schweren Diabetikers, müssen notwendig die Drehungszahlen zu falschen Schlüssen auf den Zuckergehalt führen.

und es kann der paradoxe Fall eintreten daß trotz stark positiver Reaktion bei den gewöhnlichen qualitativen Reduktionsproben polarimetrisch kein Anschlag zu finden ist

Aber auch die anderen quantitativen Methoden haben ihre Nachteile. Sehr exakt und einfach ist zweifellos die Bestimmung durch Gärung wenn gut wirkende Hefe und ein gutes Saccharometer (z. B. von LOHNSTEIN und seine Modifikationen) verwendet werden denn hier wird wirklich nur der Stoff bestimmt auf den allein es ankommt nämlich die Glucose. Der Nachteil besteht außer in der Beschaffung eines wenn auch primitiven Thermostaten vor allem darin daß die Analysen für die Kostleistung des gleichen Tages nicht mehr benutzt werden können da die Vergärung erst nach frühestens 6—8 Std. meist noch später vollständig ist. Eine Menge störender Einflüsse wie Acetonkörper anderweitige Kohlenhydrate und andere reduzierende Substanzen fallen hier fort.

Gegen die Reduktionsmethoden in ihren zahlreichen Modifikationen spricht für den Praktiker daß sie auch in ihren einfachsten Formen noch zu umständlich und zeitraubend sind. Theoretisch besteht der Einwand daß nicht nur die Glucose allein sondern alle reduzierenden Substanzen im Harn: Kreatin, Kreatinin, Acetaldehyd, Oxyproteinsäuren und vor allem andersartige Kohlenhydrate (aus Milch, Gemüse, Früchten und anderen Nahrungsmitteln) und Glucuronsäure gefaßt werden. Praktisch spielt das aber nur bei ganz schwach positiven Perzentagen eine Rolle je größer der Glucosegehalt des Urins um so weniger fällt diese Fehlerquelle ins Gewicht.

Die Tatsache daß entsprechend der meist verwendeten polarimetrischen Bestimmung der Zuckergehalt des Harns gewöhnlich in Prozenten angegeben wird darf nicht zu der Annahme führen daß diese Angabe die wichtigste ist. Zur Beurteilung der Einzelprobe mag sie genügen für die Kontrolle der Behandlung bedarf es aber der Kenntnis der pro Tag ausgeschiedenen absoluten Zuckermengen die bei bekannter Urinmenge und bekanntem Prozentgehalt ja ohne weiteres sich ergibt. Bezüglich der diagnostischen Bedeutung der Stichprobenuntersuchungen sei auf das Kapitel „Diagnose“ verwiesen.

Nach dem Vorgehen von SEEGEN TRAUDE u. NOORDEN u. a. lassen sich drei Grade von Glykosurie unterscheiden:

1. Die leichte Glykosurie, die nach Fortlassen der Kohlenhydrate (abgesehen von Gemüse mit niedrigem Kohlenhydratgehalt) schon bei gemischter Kost verschwindet.

2. Die mittelschwere Glykosurie, zu deren Beseitigung es auch gleichzeitig einer erheblichen Einschränkung des Eiweißes in der Nahrung bedarf.

3. Die schwere Form, die entweder überhaupt nicht auf rein diätetischem Wege zu beseitigen ist oder nur unter völliger Ausschaltung des animalischen Eiweißes und gleichzeitiger Herabsetzung des Caloriengehaltes der Nahrung.

Die Beurteilung im Einzelfalle wird meist erst einige Tage nach der entsprechenden Diätfestsetzung möglich sein. Die geschilderte Einteilung hat mit der Einführung der Insulinbehandlung wesentlich an praktischer Bedeutung verloren da Untersuchungen über den Grad der Glykosurie meist überflüssig werden weil die wirksame Therapie in der Regel sofort einsetzen soll.

### β) Faktoren welche die Glykosurie beeinflussen

Auftreten und Ausmaß der Glykosurie ist natürlich im wesentlichen von den gleichen Einwirkungen abhängig wie die Hyperglykämie. Der Hauptfaktor der ja auch der Orientierung über die verschiedenen Stadien der Glykosurie zu Grunde liegt ist die Ernährung und hier wieder in erster Linie ihr Gehalt an Kohlenhydraten. Die sind aber hinsichtlich ihrer glykosurischen Wirkung keineswegs gleichwertig sondern rangieren in absteigender Linie folgendermaßen:



Zucker (Glucose Lactose Saccharose Fructose) Cerealien (Mehl Brot Kartoffeln Grieß Maizena Hafer usw.) Obst Gemüse

Die Therapie macht von diesen sehr erheblichen Unterschieden des glucosurischen Effektes weitgehenden Gebrauch. Die einzelnen Zuckerarten ordnen sich dabei naturgemäß auch beim Diabetiker nach der Toleranz beim Normalen. Während aber der Normale nach reichlicher Starkeaufnahme zwar eine leichte Hyperglykämie niemals aber eine deutliche stets wiederkehrende Zuckerausscheidung bekommt, ist gerade die Glykosuria ex amylo für den Diabetiker charakteristisch und daher von ΝΑΥΝΥΝ (Z) als entscheidendes Kriterium in den Vordergrund gestellt worden.

Die Empfindlichkeit gegenüber den Mehllarten ist beim Zuckerkranken manchmal um geringer als gegenüber der Glucose, verschieden nur bei Untersuchungen in stündlichen oder zweistündlichen Fraktionen durch einen etwas anderen Kurvenverlauf. Während die Harnzuckerausscheidung nach Glucose sich auf einige Stunden mit steilem Gipfel zusammendrängt, verläuft nach Starkeaufnahme die Glucosurie protrahierter. Es hängt das wohl mit der verlangsamten Resorption der erst der fermentativen Spaltung im Darm unterliegenden Polysaccharide zusammen, obwohl die Hyperglykämiekurven nach Glykose und Starke oft keine wesentlichen Unterschiede zeigen. Zwischen den einzelnen Mehllarten bestehen für die meisten Zuckerkranken keine sicheren Unterschiede in der Verträglichkeit, wenn man sie in gleicher Zubereitung gibt; immerhin gilt das auch abgesehen vom Hafer, dessen gewisse Sonderstellung später noch zu besprechen ist, nicht generell.

Die geringere glucosurische Wirkung von Obst und Gemüse erklärt sich nicht nur aus ihrem geringeren Kohlenhydratgehalt überhaupt, sondern vor allem aus der Verschiedenartigkeit der in ihnen enthaltenen Kohlenhydrate. Nur ein Teil ist Zucker und gewöhnliches Polysaccharid; der Hauptteil besteht aus Inulin, Pentosen, Pentosanen, Pektinstoffen, Lignin usw.; dazu kommt die Cellulose, die bei den Analysen aber gewöhnlich nicht mitgerechnet wird, da sie im Darmlumen weder gar nicht oder nur zum kleinsten Teil (durch Bakterienwirkung) gespalten wird.

Die Anhydrosucker (Caramel, Mellose, Salabrow usw.) und Sionon machen in den üblichen Dosen keine oder nur ganz geringfügige Glucosurien.

Während Eiweiß selbst in massiven Dosen niemals beim Gesunden zum Zuckerbildner wird, kann es beim Diabetiker ausgesprochen glucosurisch wirken, allerdings nur in schweren Fällen. Hier besteht ein ausgesprochenes Analogon zum experimentellen Diabetes der Hunde sowohl dem pankreatogenen wie dem Phlorrhizindiabetes, wenn auch die dort auf der Höhe der Schädigung stets vorhandene maximale Zuckerbildung aus Eiweiß beim genuinen menschlichen Diabetes sich nur sehr selten findet.

Gerade die Beobachtungen am experimentellen und am genuinen menschlichen Diabetes sind es gewesen, welche die lange umstrittene Frage der Zuckerbildung aus Eiweiß definitiv im positiven Sinne entschieden haben und schließlich auch E. PFLUGER (Lat. S. 573), der lange Zeit mit seiner großen Autorität diese Möglichkeit bestritt, veranlaßten, sein Urteil zu revidieren. Die Wege der Umwandlung von Eiweiß in Zucker sind im einzelnen heute weitgehend bekannt. Den Ausgangspunkt bilden stets die durch Desaminierung der Aminosäuren entstehenden Ketosäuren. Aber diese sind nicht alle Zuckerbildner. Man unterscheidet glucoplastische und ketoplastische. Zur ersten Gruppe gehören sämtliche 18 Aminosäuren außer Methionin und Leucin, die ketoplastisch d. h. acetonkörperbildend sind, während Phenylalanin und Tyrosin sowohl einen glucoplastischen wie einen ketoplastischen Effekt haben. Versuche beim maximalen Diabetes von Tier und Mensch sprechen dafür, daß etwa 40 und mehr

Prozent des Eiweißes in Zucker übergehen können wobei selbstverständlich vorausgesetzt wird daß der im Körper entstandene Zucker quantitativ ausgeschieden wird und andere Zuckerquellen nicht in Betracht kommen

Da Art und Menge der Aminosäuren zweifellos für die glucosurische Wirkung der einzelnen Eiweißkörper maßgebend sind steht zu erwarten daß die einzelnen Eiweißkörper verschieden wirken Das ist auch tatsächlich der Fall Insbesondere wirken die pflanzlichen Eiweißkörper sämtlich geringer als die animalischen

Für die letzteren hat FALTA auf Grund klinischer Beobachtungen folgende Reihe mit abfallender glucosurischer Wirkung aufgestellt Casein Serumalbumin coaguliertes Ovalbumin Blutglobulin gereinigtes Fischereiweiß Diese Skala hat natürlich therapeutisch die größte Bedeutung

Die Deutung dieser recht erheblichen Unterschiede in der biologischen Wertigkeit im diabetischen Organismus stößt auf große Schwierigkeiten Sie lassen sich nicht in einfacher Weise in Beziehung zu den als Zuckerbildner nachgewiesenen Aminosäuren setzen

T IDE hat die interessante Feststellung gemacht daß die einzelnen Eiweißkörper auch in dieser Frage annähernd ihrem Tryptophangehalt gemäß ordnen (0.13% bei Weizen bis 4.4% bei Eialbumin) Leider ist das Fleisch in dieser Tabelle nicht aufgenommen

Sollte es sich dabei nicht um ein zufälliges Zusammentreffen sondern um kausale Beziehungen handeln so könnten diese nur indirekter Natur sein denn der Tryptophangehalt ist selbst im Eialbumin so gering daß er für den glucosurischen Effekt des ganzen Eiweißkörpers quantitativ nicht in Betracht kommt Man mußte also Reizwirkungen unbekannter Art annehmen beim maximalen Diabetes bei dem ohnedies alle Quellen der Glucoseproduktion fließen eine etwas problematische Annahme

In gewissem Sinne können allerdings bei der Eiweißwirkung indirekte Einwirkungen auf den Kohlenhydratumsatz eine Rolle spielen denn der glycosurische Effekt dauert manchmal wenn auch nicht als Pegel über den Tag der Verabreichung hinaus auch hinsichtlich der Acidose kann sich diese Nachwirkung geltend machen

Wie man diese Einflüsse sich im einzelnen auch vorstellen mag ihre Existenz ist für manche besonders schwere Fälle erwiesen und hat therapeutisch zu einer meines Erachtens etwas zu weitgehenden Reaktion auf die früher so beliebte Fleischüberernährung der Diabetiker geführt Schon NAUNYN (2) hatte vor ihr gewarnt aber ein radikales Verdammungsurteil über dieses Nahrungsmittel haben später erst ALLEN FALTA und vor allem PETRÉV ausgesprochen und zum Grundpfeiler ihrer diätetischen Regime gemacht

Die Frage ob auch Fette beim Diabetiker glycosurisch wirken können ist natürlich identisch mit der Möglichkeit der Zuckerbildung aus Fett überhaupt Diese Frage ist heute durch die Isotopenuntersuchung von SCHONHEIMER und PITTENBERG wohl im positiven Sinne entschieden Ich selbst habe als Erster diese Ansicht schon 1912 vertreten da ich bei einem besonders schweren Diabetiker einen extrem hohen Quotienten von  $\frac{D}{N}$  beobachtet habe (GRAFE und WOLFF) Absolut beweisend waren sie aber erst gewesen wenn diese hohen Werte bei entsprechender Kost lange Zeit bestehen und durch Fettzulagen sich noch weiter erhöhen ließen Aber beides war nicht der Fall Zwar sind auch sonst sogenannte fettempfindliche Fälle beschrieben so von BERNSTEIN BOLAFFIO und v WESTENRYK die auf Fettzulagen anscheinend mit einer vermehrten Glykosurie reagiert haben aber es sind derartige Raritäten daß sie seit 30 Jahren trotz eifrigsten Suchens nie wieder beschrieben sind

Für die praktische klinische Seite scheiden sie sicher aus, so daß wir von die em Standpunkte aus daran festhalten müssen, daß beim Diabetiker Fett keine nach weisbare Glykämie macht. Diese Tatsache raumt dem Fett seine Vorzugstellung in der Diät ein. Hinsichtlich des günstigen Einflusses von Fett auf die Glykämie sei auf die neueren experimentellen Untersuchungen von MARCAS und JOURG sowie DOHAN und LUKENS verwiesen. Für die günstige Wirkung des Fettes sprechen auch die guten Erfolge der PETRÉN Kur (Z) mit ihren 200—250 g Fett, die ausgezeichnet verbrannt wurden.

**Der Alkohol.** Er wurde früher in sehr schweren Fällen in großen Mengen als reicher Calorienspender (7 Cal/1 g) gegeben. Wie beim Geunden wird er auch vom Diabetiker sehr rasch veretzt, was aus dem Herabgehen des respiratorischen Quotienten der bei reiner Alkoholverbrennung bei 0,67 liegt. Klar erichtlich ist, ohne einen zu gesprochen dynamischen Effekt auf die Höhe der Gesamtzerstzungen der Glykosurie oder Acidose zu machen, verdrängt er die anderen Energie trager aus der Oxidation. Die Ketonkörperausscheidung wird sogar sehr oft günstig beeinflusst. Dies gilt allerdings nur für kleine oder mittlere Mengen, während größere oder sogar toxisch wirkende Dosen sowohl Glucosurie wie Acidose verschlimmern können. Auch scheint der Alkohol weniger günstig zu wirken, wenn gleichzeitig eine Überernährung besteht.

Damit kommen wir zur Frage nach der Bedeutung des Caloriengehaltes der Kost ganz unabhängig von ihrem Gehalt an den einzelnen Nahrungsmitteln. Die Er fäktor spielt hinsichtlich der Beeinflussung der Zuckerausscheidung einen weit größeren Effekt als vielfach noch in Ärztekreisen angenommen wird. Er ist von den ganz schweren Formen abgehen meiner Ansicht nach sogar wichtiger als der des Fleisheitsweisses. Der Effekt einer starken Calorienreduktion bei gleich bleibender Kohlenhydratzufuhr auf die Zuckerausscheidung tritt oft schon am ersten Tage in die Erscheinung, stets aber bei längerer Unterernährung. Die Glucosurie geht herab, während umgekehrt Überernährung vor allem bei langer Fort setzung die Zuckerausscheidung allmählich in die Höhe treibt. Daher spielt ja auch die chronische Überernährung und ihre Folgekrankheit, die Fettleibigkeit in der Pathogenese des Diabetes eine so außerordentliche Rolle, und die steigende Zunahme des Diabetes vor allem in Amerika wird daher von manchen Autoren damit in Beziehung gebracht. Auf der anderen Seite hatte die Unterernährung der beiden Weltkriege den Diabetes in den letzten Kriegs- und Nachkriegsjahren in Deutschland und England fast zu einer seltenen Krankheit gemacht, die heute bei normaler Ernährung wieder stark zugenommen hat. Auch die experimentellen und klinischen Beobachtungen von ALLEN insbesondere das in seiner Strenge heute seines Hunger- und Unterernährungsregimes, das in seiner Strenge heute allerdings nur noch von historischem Interesse ist, sprechen wie zahllose andere klinische Erfahrungen durchaus im gleichen Sinne. Die praktischen Konsequenzen, die auch heute noch in der Insulinära für einen rationellen Aufbau der Diät gezogen werden sollen, später besprochen werden.

Die Wirkung der Muskeltätigkeit prägt sich nicht nur im Blutzucker, sondern auch, wenn auch meist schwächer, in der Glycosurie aus. Während intensive Muskelarbeit beim Geunden niemals glykosurisch wirkt, tritt dieser Effekt beim Diabetiker gar nicht so selten ein. Er ist geknüpft an zwei Voraussetzungen: schwere Form der Erkrankung und Erschöpfung durch die Arbeit. Beide Faktoren sind insofern eng miteinander verknüpft, als die muskuläre Leistungsfähigkeit um so geringer ist, je schwerer der Diabetes. Deshalb wird auch der Ermüdungspunkt viel rascher und auch viel häufiger erreicht als bei den leichten Formen.

Im Gegensatz dazu läßt eine nicht erschöpfende Muskeltätigkeit auch bei Schwerkranken, sofern sie bei ihnen überhaupt durchführbar ist, die Glucosurie



konnte man in erster Linie an eine zentralnervöse Auslösung denken doch kann die schädigende Noxe ebenso auch primär die Insulinproduktion herabsetzen oder die diastatische Tätigkeit der Leber steigern Eine Entscheidung wird durch Beobachtungen am Menschen nie möglich sein dagegen läßt sie sich auf experimentellem Wege unschwer herbeiführen

Die Infektschädigungen des diabetischen Organismus können so schwer sein, daß der Insulinbedarf gewaltige Dimensionen annimmt In einzelnen Fällen für die später zwei Beispiele angeführt werden kommt es geradezu zu einem refraktären Verhalten gegenüber massierter Zufuhr dieses sonst so wirksamen Inkretes und zum Tode

Unter den akuten Infektionen selbst sind Sepsis Erysipel Anginen Polyarthritiden Influenza usw. am verhängnisvollsten vor allem wenn sie sich in die Länge ziehen während beispielsweise der Typhus selbst in schwerer Form und bei langer Dauer nur sehr selten zur ernstlichen Gefahr wird Chronische Infektionen vor allem die Lues stehen an Bedeutung zurück Gewöhnlich gilt das auch für die Tuberkulose die in leichteren Formen sogar günstig wirken kann jedoch gibt es auch hier fortgeschrittene Fälle die einen anfangs leichten Diabetes in schwerster Weise komplizieren

Die Einwirkungen kurzdauernder Infekte pflegt im allgemeinen ziemlich rasch abzuklingen kann aber auch noch Wochen sich hinziehen oder noch seltener zu einer dauernden Verschlechterung der Krankheit führen

### c) Der Fettstoffwechsel und die Acidose

Neben dem Kohlenstoffwechsel ist beim Diabetiker der Fettstoffwechsel am meisten gestört Die hier vorhandenen Anomalien wirken sich noch viel verhängnisvoller aus Beide Störungsreihen stehen in naher Beziehung zueinander Schon E. PFLEGER prägte den Satz Die Fette verbrennen im Feuer des Kohlenstoff ROSENFELD u. a. haben ihn übernommen und er gilt weitgehend auch heute noch denn die leicht verbrennenden Kohlenhydrate liefern hauptsächlich die zur Verbrennung der Fette notwendige Energie Daneben kommen noch die ebenfalls leicht zerfallenden Ketosäuren der desaminierten Aminosäuren als Kraftquelle in Betracht

Verfügt der Organismus nicht über genügend Mengen leicht oxydierbaren Materials so bleibt die Fettverbrennung auf der Zwischenstufe der Ketosäuren stehen und man spricht von einer Acidose und Ketose Hinsichtlich Ketogenese und Ketolyse sei auf S. 548 verwiesen

Es scheint daß im diabetischen Organismus nicht die Ketokörperbildung vermehrt sondern der Ketokörperabbau vermindert ist

Schwieriger zu entscheiden ist die Frage ob auch der Aufbau der Fette gestört ist Auch er erfordert Energie Sie wird normalerweise aus den gleichen Quellen geliefert wie der Abbau nämlich durch Verbrennung von Kohlenhydrate und Ketosäuren

Wie aber liegen die Verhältnisse beim Diabetiker indem diese Quellen zum Teil nicht zur Verfügung stehen? Mancherlei Beobachtungen bei Tier und Menschen deuten darauf hin daß die Bauchspeicheldrüse für diesen Umwandlungsprozeß sehr wichtig ist Schon aus der Vormulnara war bekannt daß schwere Diabetiker sich nicht masten lassen

Den zwingenden Beweis für die Notwendigkeit des Inselapparates für die Fettbildung aus Kohlenhydrate und Eiweiß erbrachten wenigstens für den Alloxandibabetes der ja große Ähnlichkeiten mit dem menschlichen Diabetiker hat D. V. STETTER und

BOXER mit der Isotopenmethode Im Gegensatz zur Norm konnten bei dieser Diabetesart markierter C und H in Kohlenhydraten und Aminosäuren aber nicht im Fett wiedergefunden werden

### aa) Lipämie und Lipoidämie

Betrachtet man das Serum eines schweren Diabetikers im durchfallenden Lichte so ist es oft milchig getrübt Diese Trübung ist durch Vermehrung des Fettes bedingt das bei größeren Mengen nach längerem Stehen als Serum an der Oberfläche rahmartig sich abscheidet Es besteht aus Fettsäuren Neutralfetten und Lipoiden (Cholesterinen und Phosphatiden)

Diese Stoffe kommen schon im normalen Serum in kleinen Mengen vor Die Angaben darüber schwanken bei den einzelnen Untersuchern wie folgende Zusammenstellung zeigt (Tab 83)

Tabelle 83

Gehalt des normalen Bluteserums an den wichtigsten Fettsubstanzen nach neueren Analysen

	BOYD /	SCHÖCKHEIMER u SPERRY THANNHAUSER u. MCLA B /
Gesamtfett	0 589	0 6—1 %
Neutralfett	0 154	0—0 200
Fettsäuren	0 303	0,00—0 600
Gesamtcholesterin	0 163	0 10—0,280
Freier Cholesterin	0 047	0 040—0 0 0
Gesamtphosphatide	0 196	0 150—0 60

Die letzte Rubrik bringt die neuesten Analysen aus der Arbeit von THANNHAUSER (1948) (weiteres Zahlenmaterial und Diskussionen bei BLOOR) Die Schwankungsbreite der Zahlen nicht nur bei den verschiedenen Untersuchern sondern auch in der Norm überhaupt ist recht groß Dagegen scheinen beim gleichen gesunden Menschen die Werte nur wenig zu variieren (SPERRY) Beim Diabetiker sind diese Zahlen zum Teil sogar erheblich erhöht Vor allem galt das für die Vorinsulinära in der Werte für das Gesamtfett von 26—27% gefunden wurden JOSLINs höchste Zahl war allerdings nur 4 35 % (nach BLOOR) Merkwürdigerweise war gerade dieses Serum nicht getrübt Es gibt auch sonst manchmal eine markierte Lipämie was wohl mit besonderen noch nicht klaren physikochemischen Bedingungen zusammenhängt

JOSLIN (Z) fand bei 2200 Zuckerkranken Gesamtcholesterinwerte zwischen 75 bis 1600 mg / nur in 4 5 % lagen die Zahlen über 400 mg % wobei kein Parallelismus zu Blutzucker oder Acidose bestand wenn auch die schwersten Fälle meist die höchsten Zahlen aufweisen In der Insulinära sind die Durchschnittszahlen für das Gesamtcholesterin nach JOSLIN (Z) von 385—360 mg % auf 214 mg % also fast normale Zahlen abgesunken Selbst abnorm niedrige Zahlen (um 90 mg %) kommen besonders bei schweren Komplikationen vor und sind prognostisch gewöhnlich sehr ungünstig (MEDAK u PRIBRAM BURGER FEYZ u a)

Die Lipämie ist stets eine Transportlipämie entweder zu oder von den Fettbildungs bzw Ablagerungsstätten Das letztere gilt vor allem für den D m mit seinem geringen Leberglykogengehalt Je niedriger dieser um so höher der Fettgehalt Es gilt das generell für alle anderen Ursachen der Glykogenverarmung dieses Organs (Hunger Infektionen Vergiftungen usw)

### ββ) Die Acidose und die Pathophysiologie des Coma diabeticum

Unter Acidose versteht man eine vermehrte Anhaufung von sauer reagierenden intermediären Stoffwechselprodukten im Körper Dabei kommt es nur ganz ausnahmsweise zu einer totalen Übersäuerung des Organismus wie sie in der

Verschiebung von  $pH$  zu pathologisch erniedrigten Werten zum Ausdruck gelangt dagegen in ausgeprägten Fällen immer zur Abnahme der Alkalireserve. Ähnliche Verhältnisse lassen sich experimentell durch Zufuhr großer Mengen von Mineralsäuren erzeugen.

Auch sonst ist die Acidose als solche nichts absolut Charakteristisches für die Zuckerkrankheit, da die sie erzeugenden Körper auch im reinen Hunger oder bei isolierter Fetterernährung des gesunden Organismus entstehen, jedoch geben die Bedingungen und der Ausmaß des Auftretens saurer Substanzen der sogenannten Ketonkörper und vor allem ihre Folgeerscheinungen für den Körper der diabetischen Acidose ihre klinisch bedeutungsvolle Sonderstellung. Hinsichtlich der physiologischen Chemie sei auf das Kapitel Acidose S. 53 verwiesen.

### 1 Physiologische und diabetische Acidose und die sie bestimmenden Faktoren

Das Auftreten von Acetonkörpern im Harn ist weder an sich etwas Krankhaftes noch gar etwas für den Diabetes Charakteristisches.

Schon unter ganz normalen Ernährungsverhältnissen erscheinen beim gesunden Menschen im Harn 0,01—0,03 g und in der Atemluft 0,00—0,1 g Aceton (MAGNUS LEY) während Acetessigsäure und  $\beta$ -Oxybuttersäure unter diesen Umständen nie gefunden werden. Man muß daraus schließen — und die Ausführungen des vorigen Abschnittes sprachen ja gleichfalls in diesem Sinne — daß die Ketonkörper physiologische Durchgangsstufen sind, die wie nahezu alle intermediären Stoffwechselprodukte in kleinen Beträgen mit sehr empfindlichen Methoden auch gefaßt werden können. Die Mengen wachsen aber schon beim Nichtdiabetiker gewaltig an, wenn im Organismus die Bedingungen der Fett oxydation sich erheblich verschlechtern, d. h. nicht genügend Kohlenhydrate zur Verfügung stehen. Dieser Fall ist beim absoluten Hunger und bei kohlenhydratfreier Ernährung gegeben. Dann erscheint auch  $\beta$ -Oxybuttersäure im Harn. Die bei zahlreichen Hungerversuchen gefundenen Werte der Ketonurie schwanken gewaltig und wachsen mit zunehmender Dauer des Hungers (vgl. die große Monographie von BENEDET). In der 2 bis 3 Hungertage schwanken die Zahlen meist um 2—4 g Aceton und Acetessigsäure und etwa die doppelte Menge  $\beta$ -Oxybuttersäure, doch können die Werte für die letztere Säure sogar bis 14 g ansteigen (GRAFE BRUNSCH [Lat. bei GRAFE von Z]). Die Neigung zur Acidose ist also schon im gesunden Organismus individuell sehr verschieden stark, auch die Lebensalter machen da Unterschiede. Der Säugling und das Kleinkind reagieren am leichtesten mit Ketonurie. Beim Erwachsenen bestehen zweifellos Beziehungen zum Ernährungszustand, speziell zur Höhe des Eiweißbestandes und des Eiweißumsatzes, doch kommen noch andere, vorläufig noch nicht näher analysierbare Faktoren hinzu. Der Glykogenbestand dürfte wohl nur eine untergeordnete Rolle spielen, da er schon nach den ersten 4 bis 5 Hungertagen bei allen Hungernden auf sehr niedrige Werte, meist unter 1%, absinkt. Im pathologischen Hunger, wie er vor allem bei schweren Erkrankungen des Magendarmkanals vorliegt, handelt es sich natürlich um prinzipiell die gleichen Dinge wie bei experimentell physiologischer Inanition.

Sehr wichtig vor allem im Hinblick auf die diabetische Acidose ist die Tatsache, daß auch bei calorisch voll ausreichender Ernährung, sofern sie ganz vorwiegend aus Fett besteht, keine Kohlenhydrate, enthält und Eiweiß nur in kleinen oder mittleren Mengen, schon beim gesunden Organismus Ketonurie eintritt, allerdings meist in sehr viel geringerem, aber auch hier individuell wechselndem Grade wie im vollständigen Hunger. Nach ZELLES Untersuchungen kommt es dann zur Acetonurie, wenn die Beteiligung der Kohlenhydrate am Gesamtcalorienbedarf unter den Grenzwert von 10% herabsinkt. Amerikanische Physiologen und Kliniker

wie SHAFER, WOODIATT, BANTING u. a. [Lit. bei JOSLIN (Z)] haben vor allem für klinische Zwecke Formeln angegeben um beigegebenen Kohlenhydrat und Eiweißgehalt der Nahrung die zweckmäßige maximal bzw. erlaubte Fettmenge zu bestimmen. Am einfachsten ist die Formel von WOODIATT [Lit. bei JOSLIN (Z)]

Erlaubte Fettmenge = zwei Kohlenhydrate +  $\frac{\text{Eiweiß}}{5}$  WILDER berechnet die maximal zulässige Fettmenge nach der Formel

$$F = 4 \text{ Kh} + 14 \text{ Eiweiß}$$

verlangt also viel mehr Kohlenhydrate pro 1 g Fett. Komplizierter werden die Formeln wenn der minimale Eiweißbedarf und die notwendige Calorienzufuhr mit in Rechnung gestellt werden. In Amerika werden vielfach die Kostschemas für Diabetiker nach so komplizierten Formeln berechnet. In Deutschland hält man das für überflüssig und zum Teil sogar für irreführend, da solche Formeln natürlich nur mit Durchschnittswerten arbeiten, die dem individuellen Faktor nicht Rechnung tragen. Entscheidend ist mithin die Reaktion des Organismus im Einzelfalle, die sich zahlenmäßig nicht voraussagen läßt, sondern empirisch festgestellt werden muß. Für den ersten Ansatze der Kost genügt es zu wissen, daß man die Fettzufuhr im allgemeinen höchstens halb so groß wie die Kohlenhydratzufuhr wählen soll.

Beim Nichtdiabetiker wirkt das Eiweiß ausgesprochen antacidotisch, wenn auch in weit geringerem Grade als die Kohlenhydrate. Werden die Calorien der Kohlenhydratfreien, aber calorisch ausreichenden Nahrung ganz oder fast ganz durch Eiweiß gedeckt, so bleibt eine Ketonurie ganz aus oder auf sehr niedrige Beträge beschränkt.

Gegenüber der physiologischen Acidose ist die diabetische dadurch charakterisiert, daß sie einmal unter Ernährungsbedingungen eintritt, in denen sie beim Nichtdiabetiker fehlt und ferner stark annimmt, die der Gesunde niemals aufweist.

Mit v. NOORDEN kann man die diabetische Ketonurie für praktische Zwecke in drei Gradstufen einteilen:

1. die leichte Form (positive Aceton, aber negative Acetessigsäurereaktion)
2. die mittelschwere Form (stark positive Aceton und schwach positive Acetessigsäurereaktion)
3. die schwere Form (mit stark positiven Proben auch für Acetessigsäure und Auftreten von  $\beta$  Oxybuttersäure)

Nur die beiden ersten Formen lassen sich scharf voneinander trennen, während die Übergänge der zweiten in die dritte Form etwas fließend sind, zumal kleine Mengen von Acetessigsäure schon bei schwachem Ausfall der GERHARDT'schen Probe vorhanden sein können.

Wenn wir uns für praktische Zwecke meist mit der Schätzung der Bestimmung der Ketonkörperausscheidung begnügen, so darf uns das nicht dazu verführen, die Ketonurie als zuverlässiges Maß für die Acidose, d. h. die Größe der tatsächlichen Ketonkörperbildung und deren Gefahren zu betrachten. Zwischen die Quellen der Bildung, die Gewebe, vor allem die Leber und ihre Ausscheidung ist das Transportsystem und vor allem das Ausscheidungsorgan zwischengeschaltet. Die Acetonkörper haufen sich wie vor allem MAGNUS LEVY gezeigt hat, leicht im Gewebe an, vor allem gilt das für die schwer wasserlösliche  $\beta$  Oxybuttersäure in reiner Form, während ihre Salze leichter in den Blutstrom gelangen können. Wichtigere aber vielleicht noch ist die Tatsache, daß auch die Niere im schweren Diabetes nicht mehr normal funktioniert, sondern durch die Ketonkörper geschädigt ist. Solomont

Aceton Konzentration im Harn  
Aceton Konzentration im Blut



Die Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels

Auch sonst ist die Acidose als solche nichts absolut Charakteristisches für die Zuckerkrankheit, da die sie erzeugenden Körper auch im reinen Hunger oder bei isolierter Fetternahrung des gesunden Organismus entstehen, jedoch geben die Bedingungen und das Ausmaß des Auftretens saurer Substanzen der sogenannten Ketonkörper und vor allem ihre Folgeerscheinungen für den Körper der diabetischen Acidose ihre klinisch bedeutungsvolle Sonderstellung hinsichtlich der physiologischen Chemie bei auf das Kapitel Acidose S. 303 verwiesen.

1 Physiologische und diabetische Acetone und die sie bestimmenden Faktoren

Das Auftreten von Acetonkörpern im Harn ist weder an sich noch gar etwas für den Diabetes charakteristisches, sondern nur unter ganz normalen Ernährungsverhältnissen erscheinen beim Menschen unter ganz normalen Ernährungsverhältnissen unter diesen Umständen nie, sondern nur unter ganz normalen Ernährungsverhältnissen unter diesen Umständen nie.

Das Auftreten von Acetonkörpern im Harn ist noch gar etwas für den Diabetes Charakteristisches. Schon unter ganz normalen Ernährungsverhältnissen erscheinen beim gesunden Menschen im Harn 0,01—0,03 g und in der Atemluft 0,03—0,1 g Aceton (Makovsky) während Acetessigsäure und  $\beta$ -Oxybuttersäure unter diesen Umständen nicht gefunden werden. Man muß daraus schließen — und die Ausführungen des vorigen Abschnittes sprechen ja gleichfalls in diesem Sinne — daß die Ketonkörper physiologische Durchgangsstufen sind und die wie nahezu alle intermediären Stoffwechselprodukte in kleinen Beträgen mit sehr empfindlichen Methoden auch gefaßt werden können. Die Mengen wachsen aber schon beim Nichtdiabetiker gewaltig an, wenn die Mengen der Fettsäuren, die zur Verfügung stehen, erheblich zunehmen. Diese Fettsäuren werden dann in Acetyl-CoA umgewandelt, welches in den Citronensäurezyklus eintritt.

wechselprodukte im Kreislauf der Fett- und Kohlenhydrate. Die Mengen wachsen an wenn im Organismus die Bedingungen der Fett zur Verfügung stehen. schlechtern d. h. nicht genügend Kohlenhydrate zur Verfügung gegeben. Dann ist beim absoluten Hunger und bei kohlenhydratfreier Ernährung Hungerverwehen erscheint auch  $\beta$  Oxybuttersäure im Harn. Die bei zahlreichen Hungerverwehen gefundenen Werte der Ketonurie schwanken gewaltig (Monographie von BEVEDICT). In der milder Dauer des Hungers (vgl. die große Monographie von ACETON und Acetonsäure) 3. Hungerswoche schwanken die Zahlen meist um 2—4 g Aceton und Acetonsäure. Die doppelte Menge  $\beta$  Oxybuttersäure doch können die Werte ansteigen (GRAFE BRUGSCH [Lit. bei GRAFE BRUGSCH]). Gesunden Organismus individuelle Unterschiede der Säure

gefundenen Werte des Hungers (vgl. auch die Zahlen mit wachsender Dauer der Hungerwoche schwanken die Zahlen meist um 2 bis 3 Hangerwochen die doppelte Menge  $\beta$ -Oxybuttersäure doch bei GRAFE saure und etwa die doppelte Menge  $\alpha$ -Ketoisovaleriansäure für die letztere Säure sogar bis 14 g ansteigen (GRAFE BRUGSCH [Lit. bei GRAFE Mon (Z)] Die Neigung zur Acidose ist also schon im gesunden Organismus individuell sehr verschieden stark auch die Leben älter machen da Unterschiede der Saugling und das Kleinkind reagieren am leichtesten mit Ketonurie Beim Erwachsenen bestehen zweifellos Beziehungen zum Ernährungszustand speziell zur Höhe des Eiweißbedarfes und des Eiweißumsatzes doch kommen noch andere vorläufig noch nicht näher analysierbare Faktoren hinzu Der Glykogenbestand dürfte wohl nur eine untergeordnete Rolle spielen da er schon nach den ersten 4 bis 5 Hungertagen bei allen Hungernden auf sehr niedrige Werte meist unter 1% absinkt Im pathologischen Hunger wie er vor allem bei schweren Erkrankungen des Magendarmkanals vorliegt handelt es sich natürlich um prinzipiell die Tatsachen Dinge wie bei experimentell physiologischer Inanition sofern sie ganz vorwiegend durch unzureichende Nahrung bedingt sind Ketonurie tritt dann ein wenn die Nahrung nicht reichlich ausreicht um die notwendige Energiemenge zu liefern und Ketonurie tritt dann ein wenn die Nahrung nicht reichlich ausreicht um die notwendige Energiemenge zu liefern

Sehr wichtig vor allem im Hinblick auf die diabetische Acidose ist die Tatsache auch bei calorisch voll und reichender Ernährung und Eiweiß nur in kleinen oder mittleren Mengen schon beim gesunden Organismus Ketonurie eintritt allerdings meist in sehr viel geringerem Maße auch hier individuell sehr eintönig wie im volltägigen Hunger. Nach ZELLER'S Untersuchungen kommt es dann zur Acetonurie wenn die Beteiligung der Kohlenhydrate am Gesamtcalorienbedarf unter den Grenzwert von 10% herabsinkt. Amerikanische Physiologen und Kliniker

Nach zwei Tagen einer ganz kohlenhydratarmen aber fleisch und fettreichen Nahrung eine so gewaltige Zuckerausscheidung daß  $\frac{D}{N}$  auf den Wert einer maximalen Zuckerbildung aus Eiweiß anstieg ähnliche auch die Acidose umfassende Fälle haben WILDER BOOTHBY und BEELER [Lit bei G Lusk (Z)] beschrieben Folgende zusammenfassende von mir nur wenig geänderte Tab 84 von Lusk gibt über die Resultate einen guten Überblick

Tabelle 84 Wz lung einer fast kohlenhydratfrei en aber eiweiß und fett reich n Kost auf Glukoseurie und Ketonurie beim Diabetiker (nach Lusk)

Nr der Perioden	II	III	IV	V	VI	VII
Inzahl der Tage	(Hunger)	4	5	10	4	4
Diät						
g Eiweiß		40.9	94	103.6	9.9	104.8
g Kohlenhydrat		0	1.8	3.3	1.6	3.8
g Fett		88.3	99.1	137.9	83.4	1.6.3
Urin						
g N						
g Zucker	4.43	13.3	18.0	17.0	—	1.4
g N	0	1.94	41.4	6.6	—	9.6
g Acetonkörper	0.70	2.33	39	3.3	—	3.63
Grundumsatz (Abweichungen von der Norm in %)	—	—19	—14	—10	—0	—1
RQ	—	0.0	0.0	0.63	0.72	0.69

Vergleicht man die zweite Periode (Hunger) vor allem mit der fünften (starker Eiweißbrechum der Nahrung) so kann an der gewaltigen Wirkung des Eiweißes auf die Zuckerausscheidung die von 0 auf 67.6 g Tag ansteigt und der Ketonurie die von 0.29 auf 0.24 hochspringt kein Zweifel sein Daß das Fett allein nicht so wirkt geht aus Periode VI deutlich hervor Leider fehlt eine reine Eiweißperiode die zur Entscheidung der Frage ob das Eiweiß allein oder die Kombination mit Fett der unangünstige Faktor ist notwendig gewesen wäre Beobachtungen wie diese sind übrigens große Raritäten Trotz vieler Bemühungen ist es mir nie gelungen solche oder ähnlich beneidenswerte Fälle von Eiweißchadung bei Diabetikern unter meinen eigenen Patienten ausfindig zu machen Heute in der Insulinar ist diese Frage fast gegenstandslos geworden

Die Pathophysiologie des Coma diabeticum Lichters Grade der Acidose bringen zwar für manche Kranke gewisse subjektive Beschwerden wie Mattigkeit benommenen Kopf Nachlassen der Energie Depressionen mit sich bedürfen aber keine objektiv Gefähr zumal wenn einer Alkaliverarmung durch Insulin entgegen gearbeitet wird Gelingt es allerdings nicht den Schwund der Alkalibestände des Körpers zu hindern so muß der Körper die Alkalibestände besonders im Skelettsystem plündern Sind die Alkalireserve weiter ab unter etwa 30 Vol % Kohlenhydrate so entstehen zunehmende Vergiftungssymptome Mattigkeit Hinfälligkeit und Depression nehmen zu die Atmung nimmt einen auffallend tiefen Charakter an der sich seinem ersten Darsteller und Deuter als Kussmaulsche Atmung bezeichnet wird Wenn dann nicht sofort mit großen Injektionen eingeschritten wird entwickelt sich das Coma diabeticum das auf voller Höhe manchmal auch da Insulin

der sogenannte hamorenale Index (BÜLOW HANSEN ABRAHAM und ALTMAN) normalerweise einen Wert von 10  $\mu$  hat dagegen mit zunehmender Acidose immer mehr absinkt fast bis zur Einheit. Damit kommt die zunehmende Acetonretention im Blute zahlenmäßig zum Ausdruck. Es scheint daß die Niere über einen bestimmten Betrag hinaus Acetonkörper nicht ausscheiden vermag. Die erschwerte Ausschwemmung der stark sauren Valenzen aus dem Gewebe und ihre Anhaufung im Blut müssen notwendig wie ein Circulus vitiosus die Acidose verstärken.

Für den Organismus ist aber die Gewebs- und Blutacidose nicht die Harnacidose von entscheidender Bedeutung deshalb hat man nach Methoden gesucht die Körperacidose zu bestimmen. Es hat sich gezeigt daß der beste Indicator die Feststellung der sogenannten *Alkalireserve* ist für die uns VAN SLYKE durch Titration des Bicarbonates im Blutplasma eine auch klinisch brauchbare Methode beschert hat die noch weitere Vereinfachungen zuläßt.

Für die Praxis und vor allem für raschen Gebrauch ist diese Methode aber immer noch zu kompliziert. Es ist weit einfacher die  $\text{CO}_2$  Spannung in der Alveolarluft nach der Methode von HALDANE u. Mitarb. zu bestimmen allerdings sind exakte Resultate nur bei nichtbenommenen Patienten welche die Weisungen des Arztes noch befolgen können zu erhalten.

Dr. PETERS von meiner früheren Klinik hat damals ein einfaches und auch heute noch gut brauchbares Modell angegeben (vgl. S. 251 ff. der 1. Aufl. 1931).

Aus  $\text{CO}_2$  Spannung und prozentualem  $\text{CO}_2$  Vol. des Blutes läßt sich nach HENDERSON und HASSELBACH das  $\text{pH}$  des Blutes recht genau berechnen. Die Hauptacidosequellen sind auch beim Diabetiker das Körper bzw. das Nahrungsfett. Während aber beim Gesunden die Eiweißkörper hinsichtlich der Acidose neutral oder sogar antacidotisch wirken besteht beim schweren Diabetiker mit starker Neigung zu Acidose zuweilen auch eine Empfindlichkeit gegenüber dem Eiweißgehalt der Nahrung d. h. den in ihr enthaltenen ketogenen Aminosäuren. An dieser Tatsache als solcher ist nicht zu zweifeln wenn ihre Bedeutung auch zweifellos übertrieben wird. Zunächst besteht diese ketogene Wirkung des Eiweißes nur beim schweren Diabetiker und auch hier nur in einem kleinen Teil der Fälle bei einer Diätanordnung die eine Ketonurie begünstigt. Auffallend ist es daß wenn man solchen Kranken sehr große Eiweißmengen gibt dagegen das Fett entsprechend reduziert die Acidose sofort geringer wird so daß man den Eindruck hat daß weniger das Eiweiß an sich als seine Kombination mit großen Fettmengen der Acidose in schweren Fällen Vorschub leistet. Ersetzt man das gewöhnliche Fett durch Intarvin oder Diätfett so bleibt nach den Untersuchungen amerikanischer Autoren und auch von ULLMAN die Fleischacidose ganz oder fast ganz aus. Daß hier noch besondere Prozesse eine Rolle spielen geht u. a. auch daraus hervor daß nach Untersuchungen meiner früheren Klinik Fleisch meist ungleich acidotischer wirkt als Leber, Niere oder Milz. Auch sonst verhalten sich die verschiedenen Körperorgane biologisch durchaus verschieden was nur zum Teil durch ihre verschiedene Aminosäuren Zusammensetzung bedingt ist.

Die Tatsache der für die Acidose ungünstigen Kombination von Fleisch und Fett war früher schon PETTÉN aufgefallen und für ihn der Ausgangspunkt seines besonderen Regimes. Er schrankte nicht das Fett zugunsten des Eiweißes ein sondern redete umgekehrt einer fast ausschließlichen Fetternährung mit minimalen Eiweißgaben das Wort. Eine besonders instruktive Beobachtung hinsichtlich der ungünstigen Wirkung von Fleisch und Fett sowohl auf Zucker wie Acetonkörperausscheidung haben GERHART AUB DU BOIS und LUCK aus der Vorinsulinära mitgeteilt. Hier bekam ein Diabetiker mit einer Toleranz von 40 g

Vielesicht kommt daneben auch noch in Betracht daß zu den intermediären Säuren noch die Kohlensäure sich gesellt die aus dem Gewebe nicht immer genügend rasch abtransportiert werden kann sich infolgedessen darin anhaufft und als leicht eindringende Säure giftiger wirkt als ihrer Dissoziation entspricht.

Noch ein anderer Einwand ist gegen die Nahrungstheorie erhoben worden nämlich der Hinweis auf die Tatsache daß das Koma zwar in der Regel aber keineswegs immer auch bei einem durch große Alkalizufuhr alkalisch gemachten Urine auftreten kann. Auch die Annahme daß das Koma durch die Beobachtungen gemacht hat neben diesen Angriff durch die Annahme zu entkräften gesucht daß in den Geweben die Quellen der Ketonskörper so reichlich fließen daß in der Zelle selbst eine Neutralisation durch das umgebende Alkali nicht immer eintritt.

Tatsächlich kann heute wohl ernstlich bezweifelt werden daß das Koma in allererster Linie durch eine Übersäuerung oder moderner und biologischer wohl richtiger ausgedrückt durch seine Übersäuerung oder moderner und biologischer wohl richtiger bedingt ist. Das Koma geht stets mit großen Wasserverlusten einher die zwischen 5—15 Liter betragen ferner mit Salzverlusten besonders an NaCl die auch 30—40% betragen können. Gefährlich können auch die Kaliumverluste werden die Ursache aller dieser Verluste ist die Verringerung der Alkalibestände durch die Acidose und der enorme Wasserverlust der Nieren für die Ausscheidung aller der zahlreichen harnfähigen Stoffe.

Die Literatur zu diesem Abschnitt befindet sich im Nachtrag auf S 1037—1039.

Auch der anorganische Stoffwechsel des Diabetikers kann charakteristische Veränderungen aufweisen. Es gilt das vor allem für die schweren Fälle. Die Anomalien betreffen sowohl den Wasserhaushalt als auch den Mineralstoffwechsel die ja beide in engen Beziehungen zueinander stehen.

#### 1) Der anorganische Stoffwechsel

a) Der Wasserhaushalt  
Daß hier Abweichungen von der Norm bestehen zeigen schon die neben der Mangelhaftigkeit wichtigsten und konstantesten Symptome der Krankheit die Polydipsie und die Polyurie. Die Werte von 10—14 l/Tag erreichen kann vermehrter Durst ist auch dem Gesunden nichts Fremdes. Aber hier stellt er sich im allgemeinen nur ein wenn abnorme Wasserabgaben oder vermehrte Salzaufnahmen vorliegen. Für die diabetische Polydipsie die im Gegensatz zum Diabetes insipidus nachts aufzuheben pflegt ist charakteristisch daß diese Voraussetzungen nicht bestehen. Trotzdem liegen im Prinzip die gleichen Voraussetzungen zugrunde wie beim Gesunden nach einer salzreichen Kost zur beschränkten und raschen Verdünnung der osmotisch sehr wirksamen Substanzen Wasserbedarf in der Gestalt des Durstes annehmen so ist die Anhaufung und Ausscheidung des Zuckers beim Diabetiker ebenfalls vermehrtes Flüssigkeitsbedürfnis aus. In dem Maße wie Hyperglykämie und Glykämie sich vermindern bzw. verschwinden vermindert sich der Durst. Womit die durch den Durst erzeugte vermehrte Wasseraufnahme ausreichend um den Wasserverlust zu bewahren. Daneben gibt es aber auch Fälle in denen keine Beziehungen zwischen Polydipsie und Glykämie bestehen in denen sogar der Durst der Zuckerausscheidung vorangeht (s. vorher).

Polydipsie und Polyurie fehlen (FRAANK) Diabete des typischen (Z) manchmal und damit in schweren Fällen kommt es aber zu stark negativen Wasserbilanzen und damit zu Gewichtsabnahmen und Austrocknungserscheinungen. Am an gesprochensten sind sie beim sog. Diabete magre und vor allem im Koma.

nicht mehr zu beseitigen vermag. Bezüglich der klinischen Erscheinungen der Endzustände des Diabetes sei auf das entsprechende spätere Kapitel verwiesen. Hier soll nur die Stoffwechselpathologie dieses Zustands kurz besprochen werden. Bemerkenswert ist zunächst, daß sich rein zahlenmäßig der Grad der Abnahme der Alkalireserve bei der es zum Koma kommt nicht angeben läßt. Sicher ist nur, daß ein solches bei Zahlen unter 20 Vol %  $\text{CO}_2$ -Spannung wohl ausnahmslos sich einstellt, aber vielfach sind so starke Erniedrigungen zur Auslösung gar nicht nötig. Erst recht ist es unmöglich, für die Ketonurie die Intensität anzugeben, die zum Koma führt. Individuelle Reaktionseigentümlichkeiten, vor allem wohl der nervösen Zentralapparate, daneben aber sicher auch der Zustand der Ernährung, des Kreislaufs und der Nieren spielen hier anscheinend eine große Rolle. Dazu kommt aber anscheinend auch der Zeitfaktor. Rasche, stürzende Abnahmen der Alkalireserve wie wir sie manchmal bei rapidem Anstieg der Acidose gelegentlich schwerer Infekte sehen, erscheinen bei anderen gefährlich, vielleicht weil hier dem Organismus keine Zeit zur Anpassung bleibt. Unter solchen Umständen kann das Koma schon bei Werten der Alkalireserve zwischen 30–40 Vol % eintreten.

Man hat vielfach die Acidose in eine kompensierte und eine dekompenzierte eingeteilt. Das Testobjekt dafür ist die  $\text{H}^+$ -Ionenkonzentration des Blutes, die normalerweise bei 7,38–7,40 pH liegt. Diesen konstanten Wert sucht auch der diabetische Organismus mit allen Mitteln aufrecht zu erhalten. Dazu dienen die Abstumpfung der Ketosäuren mit Gewebsalkalien und dem Alkali aus kohlensäuren Salzen nach Abtreibung von  $\text{CO}_2$ , ferner das Neutralisationsmononuk aus den  $\text{NH}_2$ -Gruppen der Aminosäuren und schließlich das starke Pufferungssystem des Blutes durch die Serumweißkörper (7–9%) und das Hämoglobin (16%) amphotere Substanzen, die sowohl mit Säuren wie mit Basen Salze bilden können. Eine Acidose ist dann dekompenziert, wenn alle diese Hilfen nicht ausreichen, um ein Absinken von pH unter den Normalwert zu verhindern. Die kompensierte Hypokapnie, d. h. die herabgesetzte Alkalireserve, ist dann in die völlige Acidose übergegangen, die fast immer tödlich ist. Glücklicherweise ist dies außerordentlich selten und kommt nur im schwersten Koma ganz vereinzelt vor.

Obwohl wir erst heute über exakte Methoden zur Bestimmung aller der bei der Komientwicklung maßgebenden Faktoren verfügen, hat doch schon NAUNYN mit genialer Intuition das Wesen des diabetischen Komas in einer Säurevergiftung richtig erblickt. Er stützte sich dabei vor allem auf Versuche von HALLERVORDEN, WALTER STADELMANN und MAGNUS LEVY [Lit. bei NAUNYN (2)]. HALLERVORDEN fand die gewaltigen Ammoniakmengen im Harn. WALTER beobachtete bei experimenteller Säurevergiftung das gleiche klinische Bild und Stoffwechselverhalten wie beim diabetischen Koma. STADELMANN erkannte die chemische Natur der im Harn in gewaltigen Mengen ausgeschiedenen Säuren und MAGNUS LEVY schließlich fand die  $\beta$ -Oxybuttersäure in großen Mengen in den Organen komatöser.

NAUNYN ging bei der Aufstellung seiner Säuretheorie des Komas von der Hypothese aus, daß der Säurecharakter der Acetonkörper entscheidend sei, nicht eine ihnen sonst zukommende toxische Wirkung. In die em Punkte ist seine Ansicht nicht ohne Widerspruch geblieben. Vor allem v. NOORDEN hat immer den Standpunkt vertreten, daß auch die Natur der Säure von Bedeutung sei. Tatsächlich sind auch andere Säuren wie Isobuttersäure und anorganische Säuren in gleicher Aciditätsstärke dargereicht, anscheinend weniger giftig als gleichsaure Mengen von  $\beta$ -Oxybuttersäure oder Acetessigsäure [HERTER und WILBUR, EHRMANN, LOEWY u. a. Lit. bei v. NOORDEN (2)]. Für die  $\beta$ -Oxybuttersäure wiesen HARTFUDER und ERBSEN gegenüber der Acetessigsäure eine spezifische, narkotische Wirkung unabhängig vom Säurecharakter nach. Immerhin sind die Unterschiede nicht so groß, daß die Natur der Säure sehr wesentlich neben der Stärke ins Gewicht fällt.

durfte es sich nur um eine leichte oft nur passagere Schädigung durch Zucker und Ketonkörperdurchtritt handeln. Wie ungünstig gerade die letzteren in hoher Konzentration die Nierenfunktion verschlechtern wurde schon erwähnt. Trotz der großen Rolle renaler Faktoren in manchen Fällen kann es aber keinem Zweifel unterliegen, daß es auch echte Ödeme rein diabetischer Genese bei völlig intakten Nieren gibt. Die Krankheit selbst schafft diese Bereitschaft und zwar vor allem die Acidose. Nach den wichtigen Untersuchungen von C. OEHME ist der Wasserbestand des diabetischen Organismus bei fortgeschrittener Acidose und dadurch bedingter Alkaliverarmung von der Peakionslage des Stoffwechsels abhängig. Indem Steigerung der Acidose Entwässerung, Minderung Wasserretention mit sich bringt.

## Literatur

- BALCH, S. A. and WOODYATT Arch Int Med 4 116 (1919) — BLEW, L. u. Nutri Press méd 36 1411 (19 8) — 9 (1927) 96 643 (19 7) 99 5 7 (19 8) 101 71 18 (19 9) — HOFF, F. Dtsch med Wschr 1930 1809 193. 741 789 — KERPPEL, F. Dtsch med Wschr 1930 1809 193. 741 789 — KLEIN, O. Med Klin 19 1 — LABBÉ, M. NÉPREUX et FOHACEK Arch des Mal Appar digest 1 601 (19 7) — LABBÉ, M. and CROSTON, A. Clin cal treatise on diabetes mellitus London Heinemann 1936 — MARX, H. Der Wasserhaushalt des gesunden und kranken Menschen 8. Berlin Springer 1933. — McCANCE, Lancet 1936 613 704. 6. 8 7 — McCANCE and WIDDOWSON J of Physiol 91 (1937) 9. 36 (1939) — McQUARRIE, THOMPSON and ANDERSON Proc Soc exper Biol a Med 31 90 (1934) — OEHME, C. Klin Wschr 1931 1 — Dtsch med Wschr 1931 1063 — PETERS, J. P. Body water Springer 11 (III) Thomas 1933. — Physiologie Rev 4 491 (1944) — SIEBECK, R. zit bei H. MARX STROTHMANN Dtsch Arch klin Med 16 118 (1929)

## ββ) Der Mineralhaushalt

Der Salzstoffwechsel beim D m ist früher recht tiefmutterlich behandelt worden. Das hat erst in den letzten Jahrzehnten aufgehört, jedenfalls hinsichtlich der schweren Acidose und des Komas bei denen mit Sicherheit stärkere Anomalien zu erwarten waren. Fräktis umfassende Bilanzuntersuchungen die in leichten Fällen durchführbar waren und einen tieferen Einblick in den anorganischen Umsatz verschafft hatten sind da sie alle wichtigen Salze umfassen müssen sehr mühsam und wenig lohnend. Sie fehlen daher in der Zusammenfassung bei FAUCON auf dem Züricher internationalen Symposium (1934). Unter den Mineralien steht das Kochsalz an erster Stelle und ist daher auch am besten studiert. Die engen Beziehungen zum Wasserhaushalt sind sehr bekannt, so daß beide Stoffwechselkomponenten eigentlich nur im Zusammenhang besprochen werden können. Viele Diabetiker sind Salzfreunde, worauf vor allem JOSLYN hinweist. Er erwähnt Kochsalzausscheidungen von 40–4 g/Tag. Der Grund für diese Liebhaberei ist mir nie klar geworden. Nur bei Polyurien ist dies Bedürfnis verständlich, da es hier nicht nur zu großen Wasserverlusten sondern auch Kochsalzverlusten kommt. Es findet sich aber dies Salzverlangen oft auch bei kompensierter Stoffwechsellaage ohne oder mit Insulin. Eine Erkrankung der NaCl Zufuhr kann bei Zuckerkranken zumal wenn sie unterernährt sind und dehalb viel Wasser gespeichert hatten, starke Gewichtsverluste hervorrufen. Bei schwerer Acidose sah zuerst MAONIN u. LEVI die Kochsalzwerte im Harn bis auf 1 g pro Tag herabgehen. Dies ist bedingt sowohl durch eine Nierenschädigung infolge der Acidose wie durch die Heranziehung des Na Ions.

H. MARX stellte bei einem Komatösen mit 480 mg% Blutzucker und 18 Vol% Alkalireserve ein Hb von 135% und eine Blutmenge von nur 800 cm<sup>3</sup> dem niedrigsten Werte der bisher je beschrieben wurde fest. Auf reichliche Kochsalzinfusionen hin stieg er nach einer Stunde bereits auf 3000 cm<sup>3</sup> einen fast normalen Wert.

Es ist sehr wohl möglich, daß eine solche gewaltige Exsiccose und ein dadurch bedingtes Versagen des Kreislaufs beim Tode durch Koma oder durch Kreislaufkollaps ohne Koma eine maßgebende Rolle spielt (STROTHMANN). Sie muß unter allen Umständen sofort durch große Kochsalzinfusionen von 5–12 l beseitigt werden.

Wahrscheinlich spielt bei dem Zustandekommen der Polyurie außer dem renal noch ein Gewebsfaktor mit (OEHME, HOFF u. a.). OEHME nimmt bei schwerer Acidose eine Entquellung der Organe an, indem durch Alkaliverarmung das Gewebe pH sich etwas nach der sauren Seite verschiebt. Sicher gilt dies wohl für die sogenannte decompensierte Acidose, aber wohl auch für andere Fälle, wenn man annimmt, daß eine Gewebsacidose nicht notwendig immer zu einer Änderung des Blutes pH zu führen braucht.

Auch beim normalen Tiere lassen sich durch fortgesetzte intravenöse Glucoseinjektionen eine schwere Exsiccose und Salz-mangelercheinungen hervorrufen (BALCAR, SANBURN u. WOODYATT, KERPEL u. FROVUS (hier auch Zusammenfassung)). Ursache der Polyurie ist in der Niere selbst entweder eine Behinderung der Rückresorption des Glomerulushiltrates durch die Tubuli (KERPEL u. FROVUS) oder eine vermehrte Glomerulusausscheidung durch Hypomose infolge Alkalimangel (PETERS u. MCCANCE).

Die Polyurie bei schwerer Acidose führt in der Regel auch zu Salz-mangelerscheinungen, die schließlich die Nieren deletär beeinflussen können, indem es zu Anurie und 1.° N- Erhöhungen kommt.

Die Acotemie par manque de sel wie L. BLUM u. Mitarb. sie nannten, läßt sich auch experimentell durch langdauernden Kochsalzverlust hervorrufen. Auch beim Menschen kann nach zu langer und zu rigoros durchgeführter Kochsalzfreier Diät manchmal ein solcher Zustand auftreten (ist bei KERPEL u. FROVUS). Die Ursache dieser 1.° N- Erhöhungen ist vorläufig noch unklar (vgl. dazu KERPEL u. FROVUS). Wahrscheinlich ist sie in der Niere gelegen, aber man hat auch an einen toxogenen Eiweißzerfall in den Geweben gedacht, doch liegen dafür keine Beweise vor.

Zwischen der diabetischen und der gewöhnlichen Niereninsuffizienz bei primären Nierenleiden bestehen insofern Unterschiede, als in leichten Fällen anatomische Veränderungen an den Nieren fehlen und eine geeignete Behandlung mit Insulin und Salzinfusionen die Funktionsstörungen wieder reversibel zu machen pflegt.

Anders liegen natürlich die Dinge, wenn es an den Nieren bereits zu einer intercapillären Glomerulosklerose im Sinne von KUMMELSTIEL, WILSON oder anderen organischen Schädigungen gekommen ist (ist im Nieren Kapitel).

Häufig ist auch beim Diabetiker – und hier ziemlich unabhängig von der Schwere des Zustandes – die Neigung zum entgegengesetzten Verhalten des Wasserhaushalts, die Tendenz zur Wasserretention und das Auftreten von Ödemen. Vor allem bei gewissen Behandlungsmethoden diätetischer (z. B. Haferkuren) oder medikamentöser Art (Alkali-Insulin) treten sie in die Erscheinung. Die Beurteilung der Genese dieser Störungen im Wasserhaushalt vor allem da, wo Pentionen vorliegen, ist durch die bei Diabetikern so außerordentlich häufige Schädigung der Nieren erschwert. Selbstverständlich liegen hier nur in einem Bruchteil echte Nephritiden vor (nach v. NOORDEN immerhin in 50%) meistens

Die wichtige Beobachtung von HOLLER wurde von allen Nachuntersuchern (NICOLSON und BRANNING GUE TU PAPOPOPT  $\equiv$  a) bestätigt. Dabei wurde festgestellt, daß die Senkungen des K-Spiegels im Blute am stärksten waren, wenn mit dem Insulin gleichzeitig Glucose injiziert wurde.

Eingehende vergleichende Bilanzversuche von DĄNOWSKI u. Mitarb. (1949) ergaben, daß die K-Verluste mit negativen Bilanzen auch für  $H_2O$ , Na, Cl, N und Glucose einhergehen. Das vermehrt aufgenommene Kalium stammt nicht nur aus dem eingeschmolzenen Glykogen, sondern auch aus dem zersetzten Plasmaeweiß, vor allem aber aus der extracellulären Flüssigkeit.

Gegen Zuführen großer Kaliummengen ist das Herz sehr empfindlich. DĄNOWSKI u. Mitarb. konnten elektrophysiologisch ausgesprochene Myokardschäden feststellen, die aber nach einigen Wochen verschwanden. Hinsichtlich der therapeutischen Nutzanewendungen dieser neuen Untersuchungen sei auf das Kapitel Komotherapie verwiesen.

Phosphor. Trotz der nahen Beziehungen des Phosphors zum K-Stoffwechsel und zum Teil auch des Ca-Umsatzes fehlt bisher noch eine systematische Durcharbeitung des Verhaltens dieses Minerals beim Dm.

Sicher ist, daß wie schon MACLEOD (Z) feststellte, der P-Bedarf des Zuckerkranken über den Normalwert von etwa 1 g/Tag erhöht ist. Im Koma steigt der Blutphosphor an und wird durch Insulin wieder auf normale oder subnormale Werte herabgedrückt (FRANKS u. Mitarb.). Intravenöse Injektionen von 1,32 bis 2,64 g P in gepufferten Natriumphosphatlösungen steigern die Blutwerte nur flüchtig und senken sie meist auf subnormale Werte, so daß der größte Teil retiniert wird.

Gleichzeitig mit der Retention besetzte sich die K-Bilanz, Plasmachlorid und  $CO_2$ -Bindungsvermögen sowie Wassergehalt stiegen an und das gesamte klinische Bild besserte sich, so daß FRANKS u. Mitarb. zur parenteralen Zufuhr von Natriumphosphat in den ersten 4–8 Std nach der ersten großen Insulininjektion raten.

DĄNOWSKI u. Mitarb. beobachteten bei der Acidose einen gewissen Parallelismus in der Ausscheidung von K und P. Als Quelle der Exkretionsabgabe kommen in erster Linie die an beiden Stoffen sehr reichen Erythrocyten in Betracht, da diese an beiden Mineralien armer werden.

Der später bei der Beseitigung der Acidose wieder retinierte Phosphor scheint jedenfalls zuerst vom Gewebe aufgenommen zu werden.

Schlusfel. Der S-Stoffwechsel beim Dm ist bisher wie es scheint, noch nicht systematisch untersucht, doch sind den SH-Gruppen zahlreiche Arbeiten gewidmet (Literatur bei HOUSSAY). Das Insulin enthält 3,31% S ausschließlich in SH-Gruppen, die für das normale Funktionieren der  $\beta$ -Zellen entscheidend sind. Nach HOUSSAY werden beim Alloxandibabetes die freien SH-Gruppen der  $\beta$ -Zellen meist irreversibel geschädigt. Das Absinken ihrer Menge ist charakteristisch für den schweren Dm. Gleichzeitig ist der Blutglutathiongehalt herabgesetzt, wenn auch nicht in gleichmäßiger Beziehung zum Blutzucker. Thiouracil und Cystein steigern den Gehalt an freien SH-Gruppen und vermindern die Häufigkeit eines Dm nach subtotaler Pancreasextirpation (HOUSSAY).

### Literatur

CRAMPTON, J. H. u. a. Potassium in treatment of diabetic Coma. *Diabetes*. J. Amer. Diab. Assoc. 21 (1933).

DĄNOWSKI, M., THOMPSON, F. M., HALD, J. P. u. PETERS, J. P. Sodium, potassium and phosphates in the cells and serum of blood in diabetic acidosis. *Amer. J. Physiol.* 194: 66. — DĄNOWSKI, I. S., J. PETERS, J. I., RATHBUN, J. M., QUASHNOCK, L. u. GELMAN, S. Studies in diabetic acidosis and coma with particular emphasis on the retention of administered potassium. *J. Clin. Invest.* 28: 1 (1949).



zur Abstumpfung der Ketosuren (DANOWSKI PETERS u. Mitarb.) Im Koma besteht meist eine Hypochlorämie. Große Kochsalzzuführen können Hyperglykämie, Glucosurie und Ketonurie und dadurch den Insulinbedarf herabsetzen (McQUARRIE). Nach McLEAY und WILDER läßt sich durch diese Maßnahmen manchmal auch die Insulinresistenz vermindern, andererseits erhöhen Natriumcarbonat und Na Lactat den Blutzucker (M. LUBBE u. Mitarb. (zit. bei MEYER BRUCH)) während die Ca Salze der gleichen Säuren entgegengesetzt wirken. MEYER BRUCH fand daß die Glucosurie an sich auch ohne schwere Nierenveränderungen die NaCl Ausscheidung durch die Nieren behindert womit ein neues Moment für die Ödembereitschaft mancher Zuckerkranker gegeben ist. Dazu kommt daß nach O. KLEPPE (zit. bei MEYER BRUCH) NaCl zum Teiltröckerim Gewebe zurückgehalten werden kann weil ähnlich wie im Harn auch im Gewebe die Hyperglykämie den Austritt von Kochsalz erschwert. Die genannten Tatsachen sind vorläufig nur einzelne Bruchstücke zu einem Gesamtbild unserer Vorstellungen von dem anscheinend sehr komplizierten und nicht immer gleichsinnig gestörten Kochsalzstoffwechsel beim D. m.

**Calcium.** Bei schwerer Acidose werden auch die Calciumsätze zur Aufrechterhaltung der Alkalireserve herangezogen. Da sie hauptsächlich im Knochen stecken so kann hier eine weitgehende Osteoporose mit der Neigung zu Frakturen besonders bei älteren Leuten resultieren. Therapeutisch ergibt sich die Konsequenz daß der Ca Gehalt der Diabetiker oft weit über den Normalbedarf von etwa 0,7—1,0 g/Tag hinausgehen muß.

**Kalium.** Das Studium der K<sup>+</sup> beim D. m. früher wenig untersuchten Minerals hat neuerdings ein besonderes Interesse gefunden, zumal bei der schweren Acidose und im Koma nachdem schon einige ältere Beobachtungen auffällige Anomalien ergeben hatten. So wurde bei der Insulinchocktherapie der Psychose ein Anstieg des Bluthaliums festgestellt. Kaliumsalze sollen auch die Symptome der Hyperglykämie günstig beeinflussen (McQUARRIE). HANROFF und FRYEDICT stellten schon 1923 beim Zuckerkranken eine Herabsetzung des Serumkaliums unter Insulin einfluß fest, aber erst die Untersuchungen von HOLLER (1948) gaben dem Studium des K<sup>+</sup> Stoffwechsels den auch praktisch sehr wichtigen entscheidenden Antrieb. HOLLER sah bei einem 13-jährigen Mädchen nach Besserung eines sehr schweren Koma unter Insulin und intravenösen Kochsalzglucoseinjektionen 21 Std. später eine Paralyse der Atemmuskulatur auftreten so daß künstliche Atmung mit dem DRÜCKERschen Respirator eingeleitet werden mußte. Die K<sup>+</sup> Untersuchung des Serums ergab sehr tiefe K<sup>+</sup> Werte (9,8 mg % gegenüber 20 bis 22 mg % in der Norm).

Auf diesofort eingeleitete intravenöse Injektion von 1,5 g KCl (in 2% Lösung wurde die Atmung wieder annähernd normal und weitere 4 g KCl beseitigten die Lebensgefahr völlig. Die Muskellähmungen die auch in anderen Muskelgruppen sehr hochgradig waren wurden von HOLLER mit Recht auf den Kaliummangel zurückgeführt.

Wie mein früherer Mitarbeiter A. FLECKENSTEIN (1942) nachwies ist das Eindringen von K<sup>+</sup> in die Muskelzelle und der Diffusionsaustausch von K<sup>+</sup> und Na<sup>+</sup> Ionen die osmotische Energiequelle der Muskelkraft. Bei Absinken der K<sup>+</sup> Konzentration im Serum leidet dieser Diffusionsvorgang und damit die Muskelkontraktion. Durch diese aufsehenerregende Arbeit die den amerikanischen Autoren nicht bekannt war findet die Muskelparese infolge K<sup>+</sup> Mangel eine befriedigende Erklärung. Dagegen spricht auch nicht daß keine gesetzmäßigen Beziehungen zwischen Stärke der Muskellähmungen und Serum K<sup>+</sup> Werten bestehen (DANOWSKI u. Mitarb.) da die K<sup>+</sup> Konzentration in der Muskulatur nicht notwendig immer die gleiche wie im Serum ist. Es besteht natürlich auch die Möglichkeit daß noch andere unbekannte Faktoren mitwirken.

Gesichert ist der maßgebende Einfluß bei den wichtigsten Vitaminen der B Gruppe. Das Aneurin ( $B_1$ ) soll nach allerdings nicht bestätigten Untersuchungen sogar eine Komponente des Insulinmoleküls sein (AWESS).

Jedenfalls ist es für die Zuckeroxydation unentbehrlich, wobei feste Beziehungen zwischen Kohlenhydratzufuhr und Aneurinbedarf bestehen. Fehlt Aneurin, so kann auch das Ferment Carboxylase, die Aneurin Pyrophosphorsäure, nicht mehr genügend gebildet werden, und der von ihm besorgte Abbau der Brenztraubensäure und anderer Ketosäuren leidet. Infolgedessen bleibt der Abbau des Zuckers im Herzen auf der Milch austufe stehen und es kann zum Auftreten von Methylglyoxal in Harn, Blut und Milch kommen. Auch der normale Citronensäurecyclus ist gestört, vielleicht auch die Fettbildung aus Zucker.

WILLIAMS und zahlreiche Mitarbeiter (1943—1949) fanden in zum Teil sehr langen Versuchen bei Aneurinmangel (nur 0,4 mg statt 1 mg pro 2000 Cal täglich) beim gesunden Menschen neben anderen Erscheinungen Mattigkeit, Appetitlosigkeit, Verdauungsstörungen und psychische Veränderungen. Der Gehalt des Blutes an Milchsäure und Brenztraubensäure war normal, doch ließen sich bei Belastung mit Glucose und starker Muskelarbeit leichte Störungen im Kohlenstoffwechsel nachweisen. Gewöhnlich treten diese Mangelerscheinungen erst nach mindestens 1—1½ jähriger Aneurinunterernährung auf. Ähnliche Symptome bei Zuckerkranken durften trotz dieser Versuche wohl nur ganz ausnahmsweise auf Aneurinmangel zurückgeführt werden.

HORVY beschrieb eine gesteigerte Insulinwirkung bei intravenöser Darreichung von  $B_1$ .

JOHANN WILLIAMS und WATERMANN behaupten, bei der Hälfte ihrer Diabetiker durch Aneurinzulagen eine Besserung des Allgemeinzustandes und der Stoffwechsellaage beobachtet zu haben. Bestätigungen von anderer Seite fehlen. Erwähnt sei, daß von einzelnen Autoren wie DUNCAN (2) auch die diabetische Neuritis auf Aneurinmangel zurückgeführt wird. Auch das scheint mir nicht bewiesen, da die Aneurintherapie dieser Komplikation nach meinen Erfahrungen durchaus unsicher ist. Der gleichen Ansicht sind auch JOSLIN u. Mitarb.

Lactoflavin (Vitamin  $B_2$ ) spielt als Bestandteil der prosthetischen Gruppe des gelben Atemfermentes bei den Oxydationen und Reduktionen ganz allgemein und beim Kohlenstoffwechsel insbesondere eine wichtige Rolle. Es ist in vielen Fermenten enthalten, darunter auch in den Triphosphasen. Das gelbe Ferment wirkt offenbar auf alle Zwischenstufen des Zuckerstoffwechsels ein. Sowohl bei normalen Tieren wie bei Diabetikern konnte STEFF mit Lactoflavininjektionen eine Blutzuckersenkung erzielen. Auch MARTIN ALBRICH BEIGLBOCK und GOBELL beschrieben eine Aktivierung der Insulinwirkung und eine Verstärkung der Hypoglykämie und Verlängerung der hypoglykämischen Phase bei Glucosebelastung.

Wir haben uns bei normal ernährten Diabetikern weder von dem Einen noch von dem Anderen überzeugen können. Die genannten Effekte treten wahrscheinlich nur bei einer Mangelkrankheit an Lactoflavin ein.

Wichtig sind die Untersuchungen von ELSOM, LUKERS u. Mitarb. über den Einfluß von Aneurinmangel beim gesunden Menschen. Der Brenztraubensäuregehalt des Blutes war nicht verändert, wohl aber waren es die Glucosebelastungskurven, die einen verzögerten Abfall der Hypoglykämie zum Nachtertwert aufwies, ein Verhalten, das für einen latenten Diabetes verwandt werden konnte.

Auch die Nicotinsäure und ihre Derivate vor allem die beiden Co-Dehydrogenasen, die Dihydro-Triphosphopyridin-Nucleotide, und greifen wahrscheinlich in den Kohlenstoffwechsel ein, und zwar wird angenommen, daß die Co-Dehydrogenase I zusammen mit Lactoflavin die Substrate des anaeroben Zuckerstoffwechsels bei der Gärung und Glykolyse oxydieren, während die Co-Dehydrogenase II das Coferment

FANCONI A International Electrolytesymposium Zurich Okt 1954 Basel Schwabe (1955) — FLECKENSTEIN A Beitrag zum Mechanismus der Muskelkontraktion und zur Entstehung der Aktionsströme Pflügers Arch 216 411 (1942) — Über den primären Energiespeicher der Muskelkontraktion Pflügers Arch 230 643 (1948) — FLECKENSTEIN A u H HERTEL Über die Zustandsänderungen des contractilen Systems in Abhängigkeit vom extracellulären Kalium und Natrium Pflügers Arch 230 57 (1950) — FRANKS M R F BERPIS and N O KAPLAN Phosphorus metabolism in diabetic coma J Clin Invest 20 923 (1946) — FRANKS M G B MYERS u a Metabolic studies in diabetes acid Arch Int Med 81 42 (1948)

GUEST G M Amer J Dis Childr 64 401 (1942) — GUEST G M and E PAPOPORT Electrolytes of blood plasma and cells in diab acid and during recovery Proc Amer Diab Assoc 7 97 (1947)

HARROP G A and G M BENEDICT The participation of inorganic substances in carbohydrate metabolism J of Biol Chem 59 653 (1924) — HOLLER J W Potassium deficiency occurring the treatment of diab acidosis J Amer Med Assoc 131 1186 (1946) — HOUSSEY B Action of sulphur compounds on carbohydrate metabolism Amer J Med Sci 219 353 (1950)

MACLEAN zit bei WILDER Arch Int Med 57 422 (1936) — MAGNUS LEVI A Die Oxybuttersäure Leipzig Vogel 1899 — McQUARRIE u Mitarb J Nutrit 11 7 (1936) — MEYER BISCH R Mineral und Wasserstoffwechsel bei Diabetes mellitus Erg inn Med 57 267 (1927)

NICOLSON W M and W S BRANNING Potassium deficiency in diabetic acidosis J Amer Med Assoc 134 1292 (1947)

WILDER P M Arch Int Med 57 422 (1936)

Vgl weiter die Literatur Wasserhaushalt S 620

### 3) Die Rolle der Vitamine

Schon seit langer Zeit spielen Obst und Gemüse eine große Rolle auf dem Speisezettel der Diabetiker. Hauptsächlich war dies durch ihre Armut an glykosurisch wirkenden Kohlenhydraten bedingt, daneben aber bestand der unbestimmte, instinktiv richtige Eindruck, daß diese beiden Stoffgruppen daneben noch eine besondere Bedeutung haben, aber erst die moderne Vitaminforschung konnte dafür die Grundlagen liefern und die Bedeutung der Vitamine für den Kohlenstoffwechsel aufdecken. Wenn auch noch manches auf diesem neuen Gebiete lückenhaft und umstritten ist, so sind doch die wichtigsten Faktoren schon bekannt. Offen ist allerdings noch vor allem die Frage einer Erhöhung des Bedarfs bestimmter Vitamine für den Zuckerkranken. Sie ist schwer exakt zu entscheiden, aber vorläufig spricht nichts dafür (vgl. aus neuerer Zeit SEVERINGHAUS), daß der Bedarf beim unkomplizierten Zuckerkranken erhöht ist. Anders liegen die Dinge natürlich, wenn Infektionen, Leberschädigungen, chirurgische Erkrankungen usw. dazu kommen.

Nach Analysen von K. VANCE (zit. bei JOSLIN u. Mitarb. S. 294) enthält die gewöhnliche Diabetikerkost, wie sie im New Deaconess Hospital Boston unter JOSLIN verabreicht wird, bei 165 g Kohlenhydrat 82 g Eiweiß und 97 g Fett, etwa 9 mg Carotin (Vitamin A), 15 mg Aneurin (B<sub>1</sub>), 19 mg Lactoflavin (B<sub>2</sub>) und 250 mg Ascorbinsäure (C). Das ist für Vitamin A das Doppelte, für Vitamin C dessen Bedarf neuerdings sehr hoch angesetzt wird, das Doppelte bis Dreifache und für die B-Vitamine der Optimalbedarf.

Eine Reihe von Vitaminen spielen für den normalen Ablauf des Kohlenstoffwechsels eine maßgebende Rolle (Lit. bei STEFF, KUHNAU, SCHRODER — (neueste Auflage) BICKNELL, PESCOTT sowie H. SEBRELL und HARRIS (1954)).

Sehr gering ist wahrscheinlich die Bedeutung von Vitamin A, doch wird von einzelnen Autoren (Lit. in den eben genannten zusammenfassenden Darstellungen) angegeben, daß es bei der Methylglyoxalbildung durch Abbau des Zuckers sowie der Fettbildung aus Zucker eine Rolle spielt.

Gesichert ist der maßgebende Einfluß bei den wichtigsten Vitaminen der B Gruppe. Das *Aneurin* ( $B_1$ ) soll nach allerdings nicht bestätigten Untersuchungen sogar eine Komponente des Insulinmoleküls sein (AWESS).

Jedenfalls ist es für die Zuckeroxydation unentbehrlich, wobei feste Beziehungen zwischen Kohlenhydratzufuhr und Aneurinbedarf bestehen. Fehlt Aneurin, so kann auch das Ferment Carboxylase, die Aneurin-Pyrophosphorsäure, nicht mehr genügend gebildet werden, und der von ihm besorgte Abbau der Brenztraubensäure und anderer Ketsäuren leidet. Infolgedessen bleibt der Abbau des Zuckers im Herzen auf der Milchsäurestufe stehen, und es kann zum Auftreten von Methylglyoxal in Harn, Blut und Milch kommen. Auch der normale Citronensäurecyclus ist gestört, vielleicht auch die Fettbildung aus Zucker.

WILLIAMS und zahlreiche Mitarbeiter (1943—1949) fanden in zum Teil sehr langen Versuchen bei Aneurinmangel (nur 0,4 mg statt 1,8 mg pro 2000 Cal täglich) beim gesunden Menschen neben anderen Erscheinungen Mattigkeit, Appetitlosigkeit, Verdauungsstörungen und psychische Veränderungen. Der Gehalt des Blutes an Milchsäure und Brenztraubensäure war normal, doch ließen sich bei Belastung mit Glucose und starker Muskelarbeit leichte Störungen im Kohlenstoffwechsel nachweisen. Gewöhnlich treten diese Mangelercheinungen erst nach mindestens 1—1½ jähriger Aneurinunterernährung auf. Ähnliche Symptome bei Zuckerkranken durften trotz dieser Versuche wohl nur ganz ausnahmsweise auf Aneurinmangel zurückgeführt werden.

HORVY beschrieb eine gesteigerte Insulinwirkung bei intravenöser Darreichung von  $B_1$ .

VOHANS WILLIAMS und WATSPHANN behaupten, bei der Hälfte ihrer Diabetiker durch Aneurinzulagen eine Besserung des Allgemeinbefindens und der Stoffwechsellaage beobachtet zu haben. Betätigungen von anderer Seite fehlen. Erwähnt sei, daß von einzelnen Autoren wie DUNCAN (2) auch die diabetische Neuritis auf Aneurinmangel zurückgeführt wird. Auch das scheint mir nicht bewiesen, da die Aneurintherapie dieser Komplikation nach meinen Erfahrungen durchaus unsicher ist. Der gleichen Ansicht sind auch JOSLIN u. Mitarb.

*Lactoflavin* (Vitamin  $B_2$ ) spielt als Bestandteil der prosthetischen Gruppe des gelben Atemfermentes bei den Oxydationen und Reduktionen ganz allgemein und beim Kohlenstoffwechsel insbesondere eine wichtige Rolle. Es ist in vielen Fermenten enthalten, darunter auch in den Diaphorasen. Das gelbe Ferment wirkt offenbar auf alle Zwischenstufen des Zuckerstoffwechsels ein. Sowohl bei normalen Tieren wie bei Diabetikern konnte STEFF mit Lactoflavininjektionen eine Blutzuckersenkung erzielen. Auch MAITIN, ALBRICH, BEJOLBOCI und GOBELL beschrieben eine Aktivierung der Insulinwirkung und eine Verstärkung der Hypoglykämie und Verlängerung der hypoglykämischen Phase bei Glucosebelastung.

Wir haben uns bei normal ernährten Diabetikern weder von dem Einen noch von dem Anderen überzeugen können. Die genannten Effekte treten wahrscheinlich nur bei einer Mangelkrankheit an Lactoflavin ein.

Wichtig sind die Untersuchungen von FLOOM, LUKENS u. Mitarb. über den Einfluß von Aneurinmangel beim gesunden Menschen. Der Brenztraubensäuregehalt des Blutes war nicht verändert, wohl aber waren es die Glucosebelastungskurven, die einen verzögerten Abfall der Hyperglykämie zum Nuchternwert aufwies, ein Verhalten, das für einen latenten Diabetes verwandt werden konnte.

Auch die *Nicotinsäure* und ihre Derivate, vor allem die beiden Co-Dehydrogenasen, die Di- bzw. Triphosphopyridin-Nucleotide, sind greifbar wahrscheinlich in den Kohlenstoffwechsel ein und zwar wird angenommen, daß die Co-Dehydrogenase I zusammen mit Lactoflavin die Substrate des anaerobiotischen Zuckerstoffwechsels bei der Gärung und Glykolyse dehydriert, während die Co-Dehydrogenase II das Coforment

der Atmung die Zuckerphosphorsaureester durch Umwandlung in Phosphoroxon und Phosphoketohexonsäure oxydiert

VON EULER u. a. nehmen an daß sie auch bei der Umwandlung von Amylhydrat in Erweiß eine Rolle spielen. Störungen des Kohlenstoffwechsels bei Pellagra und ähnlichen Mangelkrankheiten und meiner Wissens bisher nicht nachgewiesen

Sicher scheint zu sein daß Insulin durch vermehrten Verbrauch von Co Dehydrogen bei der Zuckeroxydation den Nicotinsäurebedarf steigert. Dafür sprechen auch die merkwürdigen Beobachtungen von SPIES u. Mitarb. sowie SIDENHICKER die durch Kohlenhydrat- und Insulinmangel bei Diabetikern in einzelnen Fällen pellagraartige Symptome hervorrufen konnten. JONES und solche Fälle ebenso wenig wie mir begegnet. Auch eine Herabsetzung des Insulinbedarfs durch die B-Gruppe (WADE) habe ich nie feststellen können.

Ob und gegebenenfalls welche Rolle das Vitamin C (Ascorbinsäure) im normalen und diabetischen Kohlenstoffwechsel spielt ist noch ganz ungewiß. Bedeutungsvoll ist sie wohl kaum. Dehydroascorbinsäure ist zwar ein reversibles Redoxsystem aber es ist sehr fraglich ob eine enzymatische Hydrierung der Dehydroascorbinsäure im tierischen Organismus statthat (LANG und RANKE).

Ergen eine maßgebende Rolle der Ascorbinsäure als Wasserstoffüberträger spricht die Tatsache daß die Gewebeatmung von scorbutischen Tieren nicht herabgesetzt ist und durch Zusatz von Ascorbinsäure nicht gesteigert werden kann.

BANFRIEZE fand allerdings bei scorbutischen Tieren eine Chlorurie und Abnahme von Leberglykogen und Pankreasinsulin doch fehlt bisher eine Beätigung dieses auffällenden Befundes.

Nach STEFF, SCHRODER und AITENBURGER sinkt nach intravenöser Injektion von 300 mg Vitamin C der Blutzucker um 20–50 mg während PFLEGER und SCHOLL sowie HAMPE keinen Einfluß auf Hyperglykämie und Glucoseausscheidung, wohl aber einen günstigen auf die Ketose feststellten. Beim mit C voll abgesättigten diabetischen Organismus voll eine Insulinersparnis eintreten. Ähnliches beschrieben BARTELSFINDER und SEBESTA und Mitarb. während OWENS u. Mitarb. keinen Einfluß auf die Schwere der Erkrankung sahen.

So ist auf diesem Gebiete fast alles vorläufig noch umstritten und unklar aber nichts spricht dafür daß beim unkomplizierten Zuckerkranken ein erhöhter C-Bedarf vorliegt.

Alle nicht genannten Vitamine mit Ausnahme vielleicht der Panthotensäure sind anscheinend für den normalen und diabetischen Kohlenstoffwechsel ganz oder weitgehend bedeutungslos.

### Literatur

ALBRECHT BEIGLMOLA. Wien Arch inn Med 71 13 (1910) — AVERY W. Z. exper Med 104 495 (1938)

BANFRIEZE B. Vitamin C and carbohydrate metabolism. Nature (Lond.) 160 379 (1943) — BARTELSFINDER H. C. Vitamin und Diabetes. Dtsch Arch klin Med 175 546 (1939) — BICKNELL P. and J. PRESCOTT. The vitamins in medicine 2. Aufl. London W. Heinemann 1941.

ELSON LUKENS MONTGOMERY and JONES. J. Clin Invest 10 137 (1910) — EULER H. v. u. G. HASSELQUIST. Z. physiol Chem 274 4 (1931)

GORELL. Z. exper Med 109 96 (1941)

HAMPE B. Studien über die Biologie des C-Vitamins mit besonderer Berücksichtigung des Kohlenhydratstoffwechsels. Acta paediatr (Stockh.) 20 259 (1911) — HORN. Z. Leberkrankh. 2 259 (1911)

JONES L. u. O. RANKE. Stoffwechsel und Ernährung. Berlin Göttingen Heidelberg Springer 1930

MARTIN H. W. Vitaminfreie Ernährung und Insulinwirksamkeit. Z. physiol Chem 245 242 (1937)

OWENS L. B. J. WRIGHT and E. BROWN. Vitamin C assay in diabetes. New England Med J 224 319 (1941)

PFLEGER and SCHOLL. Z. physiol Chem 274 4 (1931)

SEBESTA and AITENBURGER. J. Clin Invest 10 137 (1910)

SIDENHICKER. J. Clin Invest 10 137 (1910)

WADE. J. Clin Invest 10 137 (1910)

- PFLEGER K u F SCHOLL Diabetes und Vitamin C Wi n Arch inn Med 31 169 (1937)  
 SEBESTA V P M SMITH P F FERTALD and A MARBLE Vitamin C Status of diabetic patients New England Med J 66 (1939) — SEBRELL W H and P S HARPIS The Vitamins Chemistry Physiology Pathology Vol I—III New York Acad Press 1944 — SEVERINGHAUS F L The role of vitamin in therapy in the management of diabetes mell Am r J Diet & Diet 14 193 (1947) — SPIES W The Vitamin B and its use in medicine New York Macmillan & Co 1939 — STEFF F J KUHFAU H SCHRODER Die Vitamine und ihre klinisch Anwendung 6 Aufl Stuttgart Ferdinand und Fink 1944 7 Aufl Band B 1 1950 Bd II 1950 — STEFF W H SCHRODER u E ALTENBURGER Vitamin C und Blutzucker Klin Wschr 193 933 — SYDENSTRICKER P E CRESSIN and J W WEAVER Avitaminosis in diabetic patients under insulin therapy J Amer Med Assoc 113 837 (1939)  
 VOGANS WILLIAMS and WATERMAN Studies on crystalline vitamin B J Amer Med Assoc 103 1590 (1935)  
 WADE H J Nicotinamide and diabetes mellitus Brit Med J 194 414 — WILLIAMS MASON WILDER u a Arch Int Med 69 711 (1942) 71 33 (1943)

### d) Die pathologische Anatomie

Von 11000 Sektionen entfallen nach TOBLEP 27% auf D m (1954)

In Analogie zum experimentellen Pankreasdiabetes mußte man auch beim genuine menschlichen Diabetes schwere Veränderungen an der Bauchspeicheldrüse erwarten. Tatsächlich sind sie aber im ganzen so gering, daß es sehr lange dauerte, bis man den Sitz der Erkrankung hier annehmen und nachweisen konnte. CAWLEY (1788) scheint der erste gewesen zu sein, der Beziehungen zwischen D m und schweren Pankreasaffektionen vermutete und entsprechende Befunde vorlegte.

Festen Boden erhielt die Theorie der pankreatogenen Natur des menschlichen D m aber erst durch die berühmten Exstirpationsversuche von J v MERING und O MINKOWSKI, und seitdem konzentriert sich das Interesse der pathologischen Anatomen auf dies Organ. OPPE (1901) war es dann, der anscheinend zuerst die von LANGENHANS (1869) zuerst beschriebenen und nach ihm benannten Inseln als den Sitz der Erkrankung ansprach und damit das Schwergewicht der Untersuchungen auf das mikroskopische Gebiet verlegte.

*Makroskopisch* findet man in den meisten Fällen lediglich eine gewisse Atrophie der Bauchspeicheldrüse, manchmal in Verbindung mit chronischen Entzündungsherden (Granularatrophie von v HANSEMANN). Diese Verkleinerungen müssen natürlich im Gewicht zum Ausdruck kommen, aber gerade hier ist die Beurteilung oft sehr schwierig (HEIDERO), weil schon beim normalen Menschen die Gewichte des Pankreas gewaltig schwanken. Am stärksten zeigt sich dies bei den Philippino, bei denen CLAPK Werte zwischen 46 und 103 g fand. Aber selbst wenn man von so großen Differenzen absieht, müssen beim Kranken Abweichungen durch Unterernährung und Austrocknung, die so oft beim Diabetiker zusammentreffen, die Brauchbarkeit der Organwägungen problematisch machen.

So kommt die Hauptbedeutung den mikroskopischen Veränderungen zu. Die sind zwar keineswegs ausnahmslos vorhanden, aber immerhin so häufig, daß die besten Kenner der Histologie der Krankheit wie v HANSEMANN, WEICHELBAUM, HERTHEIMER, OPPE, HEIBERG, MARCHEAND u a übereinstimmend der Ansicht sind, daß wenn überhaupt beim Diabetes pathologische Veränderungen zu finden sind, diese das Pankreas betreffen. Allerdings weichen die Angaben über den Prozentsatz solcher positiver Befunde sehr erheblich voneinander ab. Während WEICHELBAUM, CLARKE und ALLAN sie in 100% fanden, gaben andere vielleicht skeptischere Beobachter viel niedrigere Zahlen an wie WARREN (1935), der nur in 63% Veränderungen fand [weitere Angaben bei ROOT (Z) (1946)]. Die Differenzen sind zum Teil wohl darauf zurückzuführen, daß die Veränderungen vielfach so geringfügig sind, daß dem subjektiven Faktor des Beurteilers ein weiter Spielraum eingeräumt ist. Dazu kommt, daß die Sektionen oft nicht unmittelbar nach

dem Tode vorgenommen werden, so daß das Vorhandensein oder die Möglichkeit postmortaler Schädigungen erst recht die Beurteilung komplizieren.

Die Veränderungen betreffen die LANGERHANSschen Inseln. Diese stammen vom Epithel der Drüsengänge ab, von dem sie sich abspalten, so daß sie dann in Gruppen verstreut im exkretorischen Drüsengewebe mit dem sie wahrscheinlich funktionell gar nichts zu tun haben eingebettet liegen. Quantitativ kommen diese Gebilde gegenüber der übrigen Drüse kaum in Betracht, ihr Gewicht beträgt schätzungsweise nur 1—3 % des Gesamtgewichtes des Pankreas. Das Gesamtgewicht des Inselsystems wird von OGILVIE beim Erwachsenen auf 1,07 g geschätzt. Nach CLARK schwankt die Zahl der Inseln im normalen Pankreas des Menschen in den weiten Grenzen von 20000—175 Millionen, nach GOMORI (1945) kann sie sogar bis 21 Millionen betragen. Als Mittelwert wird 500000 angegeben. Die höchsten Werte finden sich im jugendlichen Pankreas und hier im Schwanzteil, was die Beurteilung pathologischer Verhältnisse natürlich sehr erschwert, wenn nicht unmöglich macht. Daher ist auch die Angabe von HEIBERG, einem der besten Kenner der Mikroskopie des Pankreas, daß die Schwere des Diabetes geradezu umgekehrt proportional der Anzahl der intakten LANGERHANSschen Inseln ist, mit einer gewissen Vorsicht aufzunehmen. CONROX fand bei seinen vergleichenden Serienschmittuntersuchungen an je zwölf normalen und diabetischen Bauchspeicheldrüsen pro Schnittfläche beim Diabetes 74 Inseln gegenüber 184 in der Norm.

Wenn somit den quantitativen Verhältnissen auch zweifellos eine gewisse Bedeutung zukommt, so liegen doch die Hauptanomalien auf qualitativem Gebiete, d. h. in den Veränderungen der Inseln selbst. Hier gibt es 3 Arten, die acidophilen  $\alpha$  Zellen wahrscheinlich die Produzenten des Glucagons, die  $\beta$  Zellen, welche das Insulin liefern, und die noch ungetrübten  $\delta$  Zellen von BLOOM und THOMAS. Geschädigt sind beim DM die sogenannten  $\beta$  Zellen. Es handelt sich dabei neben sklerosierenden Prozessen vor allem um mehr oder weniger starke Degenerationen. Am charakteristischsten ist die zuerst von WEICHELBAUM u. Mitarb. beschriebene hyaline Entartung, die manchmal Amyloidreaktion gibt. Dazu kommen Vacuolenbildungen und körnige Degenerationen sowie die bei klarer Ausprägung sehr charakteristischen hydropischen Schwellungen, die ALLEN bei seinen Hunden mit partiell extirpierten Bauchspeicheldrüsen durch Überernährung mit Kohlenhydraten auch experimentell erzeugen konnte. Hier konnte ebenso wie neuerdings beim Alloxandibabetes auch das schrittweise Eintreten der Schädigungen sehr gut verfolgt werden. Zuerst kommt es zur Verkleinerung der Granula mit anschließender Schwellung der  $\beta$  Zellen, daran schließt sich mit dem Verschwinden der Granula eine Vacuolenbildung an, dann beginnt auch der Kern zu zerfallen, der Zellleib bricht vollends zusammen, so daß schließlich überhaupt nur noch Schollen übrig bleiben. In den ersten Stadien sind die Schädigungen noch reversibel, in den späteren nicht mehr. WARREN (1938) sah bei 484 von ihm untersuchten diabetischen Bauchspeicheldrüsen in 27% normale Inseln, in 40% eine Hyalinisierung, in 25% eine Fibrose, in 5% eine hydropische Degeneration. Daneben finden sich, wie schon ALLEN zeigte, Mitosen und Zellneubildungen als Regenerationserscheinungen. Wichtig sind die allerdings spärlichen Befunde, in denen trotz Entwicklung eines typischen Pankreasdiabetes im Anschluß an die Pankreasverkleinerung die LANGERHANSschen Inseln sich mikroskopisch als intakt erwiesen, denn sie beweisen, daß es entweder anatomische Schädigungen gibt, die wir mit unseren gegenwertigen Methoden noch nicht fassen können, oder daß funktionelle Veränderungen der Drüse allein schon genügen können, schwere Störungen im Kohlenhydratstoffwechsel auszulösen.

Einen wesentlichen Fortschritt in der Kenntnis der histologischen Veränderungen des Inselapparates bei DM brachten die neueren Untersuchungen von

FERNER TERBRUGGEN und HESS (1933—1948) Sie zeigten daß — nicht genug die LANGERHANSschen Inseln als Ganzes zu betrachten sondern es muß Zahl und Schicksal der beiden Hauptzellenarten  $\alpha$  und  $\beta$  Zellen getrennt untersucht und in Beziehung zueinander gebracht werden.

Durch Silberimpragnationsmethoden lassen sich beide Arten voneinander farberisch unterscheiden. Normalerweise kommen auf 80—100  $\beta$  Zellen 20  $\alpha$  Zellen. Dieser Quotient von 4—5 : 1 liegt bei jeder Art von Dm sowohl dem experimentellen wie dem genuinen menschlichen tiefer bei 3 : 1 bis 1 : 1 letzteres besonders beim jugendlichen Dm. Die Ursache für das Absinken des normalen Quotienten ist die elektive Schädigung der  $\beta$  Zellen beim Dm während die  $\alpha$  Zellen intakt bleiben und ihre Zahl nicht ändern. Diese wichtigen Ergebnisse die noch auf eine breitere Basis gestellt werden müssen sind in Zukunft bei allen histologischen Inselzellenuntersuchungen zu berücksichtigen und man darf erst dann von einem normalen Befund reden wenn das geschilderte Verhältnis von der Norm nicht abweicht.

Kritisch ist dazu zu bemerken daß die Prozentzahlen für die Norm bei den einzelnen Autoren für das Verhältnis  $\beta$  :  $\alpha$  Zellen doch erheblich schwanken. Nach FERNER sind es 5 : 1 nach HESS 9 : 1 nach GOWRI (ist bei WARREN) zwischen 3 : 2 bis 11 : 1. Auch die neueste Arbeit von CREUTZFELD (unter BUCHHEIT 1953) sowie CREUTZFELD u. TZELENBORG (1955) und THEODOSIOU (1956) fanden eine sehr starke Streuung der Zahlen bei Diabetikern und lehnen FERNER Theorie des Dm als einer  $\alpha$  Zellenhyperplasie bei gleichzeitigem Mangel an  $\beta$  Zellen ab. Es scheint daß die Beurteilung der Silberzellenbilder außerordentlich schwierig ist und daß darauf die großen Differenzen in den Angaben der verschiedenen Autoren beruhen. Diese große Streubreite beeinträchtigt natürlich sehr die diagnostische Bedeutung dieser histologischen Befunde und läßt die Frage noch offen ob in jedem Falle von Dm histologisch nachweisbare Inselveränderungen vorliegen was SOBOLIEW in leicht beginnenden Fällen mit starker kontrainsularer Einwirkung für möglich hält.

Erwähnt sei schließlich daß nach COLDYER u. Mitarb. die  $\alpha$  Zellen durch intravenöse Injektionen von Ko<sup>2</sup>alt sich elektiv für 6—10 Tage schädigen lassen wobei es anfangs zu einer flüchtigen Hyperglykämie ohne anschließende Hypoglykämie kommt. Wie rasch der Granulaverlust der  $\beta$  Zellen eintritt konnten PETERSON nach intracardialen BARON und STATE nach intravenösen Glucoseinjektionen bestimmen. Er tritt bereits nach etwa 15 min gleichzeitig mit Hyperglykämie und Glucosurie ein. Dieser Kornchenverlust ist nach HAY und HEIST der An- und Abdruck einer funktionellen Aktivierung der  $\beta$  Zellen und verschwindet nach etwa 48 Std.

Eine Umwandlung von  $\alpha$  in  $\beta$  Zellen oder umgekehrt gibt es anscheinend nicht (BAROMANN und CREUTZFELD) auch keine Sprossung aus exocrinem Gewebe (FYRTER).

Wenn heutzutage auch ganz vorwiegend die LANGERHANSschen Inseln als die Produzenten des Insulins angesehen werden so herrscht noch keine Einigkeit darüber ob und wie weit auch das übrige Drüsengewebe des Pankreas für den Kohlenhydratstoffwechsel von Bedeutung ist. Daß ganz vereinzelt sogar den LANGERHANSschen Inseln noch die führende Rolle abge- und tritt wird ist nach dem Gesagten so absurd daß — nicht nötig ist auf solche Vorstellungen hier näher einzugehen. Histologisch und entwicklungsgeschichtlich lassen sich Beziehungen zwischen Drüsengewebe und Inseln nicht leugnen. Wenigstens gilt das für die höheren Wirbeltiere während bei einigen niedrigeren Spezies z. B. den Selachern beide Gewebsarten ganz getrennt angelegt sind. Sichere Übergänge der einen Zellart in die andere sind im postembryonalen Leben noch nicht beobachtet. Eine embryonale genetische Verwandtschaft schließt einen späteren vollständigen Funktionswandel natürlich nicht aus aber endgültig entschieden ist die Frage noch nicht.



Weniger für die Genese als für die Diagnose bedeutungsvoll ist das anatomische Verhalten der Nieren bei Zuckerkrankheiten makroskopisch die Gelbfärbung der meist etwas vergrößerten Nieren mikroskopisch die starke Glykogenspeicherung besonders in den Epithelen der Übergangsstelle der Tubuli.

Schließlich seien noch die Befunde einer auch klinisch meist gut charakterisierten Sonderform des DM des sogenannten Bronzediabetes erwähnt. Hier stehen makroskopisch eine ausgesprochene Pigmentierung (Hamochromatose) mit Eisenablagerungen der Abdominalorgane meist auch der Haut und eine Splenomegalie im Vordergrund. Mikroskopisch beherrschen cirrhotische Prozesse sowohl in der Leber als im Pankreas das Bild.

Es wird von diesen und anderen pathologischen Befunden einzelner Organe später noch bei den entsprechenden Komplikationen die Rede sein.

## Literatur

### I Neuere zusammenfassende Darstellungen

ROOT H F Pathology in Joslin's treatment of diabetes (Z) 8 Aufl. S 193 1940

WARRFEN SH The pathology of diabetes mellitus 2 Aufl Philadelphia Lea & Febiger 1938 3 Aufl gemeinsam mit Le Compte 1952 — WEICHSELBAUM A u E J KRAUS Der Diabetes mellitus In Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie von HENKE LUBARSCHE Bd 1/2 S 1920

### II Einzelarbeiten

ALLEN F M J Metabol Res 1 1 (1922) — J Amer Med Assoc 69 661 (1927)

BARONCH W u W CREUTZFELDT Zur Morphologie des Alloxandabetes Klin Wschr 1919 268 — BARONCH S S Significance of the beta granules in the islets of LANGERHANS of the pancreas Arch of Pathol 46 159 (1948) — BARONCH S S and D STATE Effect of prolonged intravenous administration of dextrose on B cells of islets of LANGERHANS Arch of Pathol 48 87 (1949) — BELL E T The incidence and significance of degranulation of the beta cells in the islets of LANGERHANS in diabetes mellitus Diabetes J Amer Diat Assoc 2 125 (1953) — BLOOM W Anat Rev 43 363 (1931) — BURGER M Das Glucagon Fortschr Diagn u Ther 1 J 7 (1950)

CRAWLEY T Lond Med J 9 286 (1788) — CECIL R L Amer J Med Sci 147 76 (1914) — CLARK Anat Anz 43 81 (1913) — CREUTZFELDT W Beitr path Anat 118 133 (1950) — CREUTZFELDT W u L TECKLENBURG Arch exper Path u Pharmacol 21 3 (1955) — CONROY J Metabol Res 2 367 (1952)

FERNER H Studien über die Histophysiologie des Inselapparates der Bauchspeicheldrüse und den Diabetes mellitus Virchows Arch 309 87 (1947) 319 330 (1950) — Das gemeinsame Substrat am Inselapparat und Gangbaum der Bauchspeicheldrüse bei den experimentellen Diabetesformen und beim Pankreasdiabetes Klin Wschr 1947 481 — Über die zweifache inkretorische Leistung des Inselapparates bei normalen und pathologischen Zuständen des Kohlenhydratstoffwechsels Klin Wschr 1951 397 — Das Inselsystem des Pankreas Stuttgart Georg Thieme 1950 — FEJERER F Über diffuse endokrine epitheliale Organe Leipzig 1938 — Erg Path 86 3 (1943)

GOMORI Bull New York Acad Med 41 99 (1945) — GODDARD M G and others Metabolism 1 44 (1952)

HAM A W and R E HAIST Amer J Path 17 (1941) — HANSEWANN D v Klin Med 6 191 (1894) — HEIBERG K Die Krankheiten des Pankreas Wiesbaden 1914 — HERXHEIMER G Verh dtsh path Ges 9 263 (1905) — Verh Ges Verdg krkh 11 11 (1939) — HESS W Inaug Dis Zurich 1945

MERING J u O MYKOWSKI Arch exper Path u Pharmacol 6 371 (1889/90) — OGDEN R F Quart J Med 6 287 (1937) — ORR E L Bull Hopkins Hosp 1 263 (1901) — J of Exper Med 5 397 (1901) — OTANI Amer J Path 3 1 (1927)

PETERSON C A Degranulation of beta cells of rats pancreas by glucose correlated with alterations in glucose tolerance Proc Soc Exper Biol & Med 40 35 (1949)

SOBOLEW L W Virchows Arch 169 91 (1905)

TERBRUGGEN A Die Bedeutung der Zelltypen im menschlichen Inselapparat Klin Wschr 194 Nr 24/25 u 27/28 — THOMAS T B Amer J Anat 62 31 (1937) — THEODOSIOU A Klin Wschr 1956 1161 — TÖBLER P Schweiz med Wschr 1954 1913

WEICHSELBAUM A Die Veränderungen beim Pankreas beim Diabetes mellitus Wien Alfred Holder 1910 — WEICHSELBAUM A u A E KRAUS Der Diabetes mellitus In Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie Bd 5/2 1953

## e) Die Diagnose der Zuckerkrankheit u. die renale Glykosurie (Diabetes renalis)

Kaum eine Krankheit ist so leicht zu erkennen wie der vollentwickelte Diabetes sofern der Arzt es sich wie es sein soll zur Pflicht macht bei jedem Kranken der in seine Behandlung tritt den Urin neben Eiweiß auch auf Zucker zu untersuchen. Anamnestisch sind abnormer Durst Mattigkeit Gewichtsabnahme trotz normaler oft sogar gesteigerter Nahrungsaufnahme Neigung zu Dermatosen und Pneumatismen bzw. Neuralgien die führenden Beschwerden. Sie sind so charakteristisch daß differentialdiagnostisch dann fast nur M. Basedowi oder eine chronische Infektion in Betracht kommt. Die Entscheidung bringt die Urinuntersuchung. Eine positive Zuckerprobe bedeutet aber nicht in jedem Falle einen Diabetes eine negative schließt ihn nicht in jedem Falle aus. So können hin und wieder doch differentialdiagnostische Schwierigkeiten vorkommen sie gelten aber nur für einen minimalen Bruchteil der untersuchten Kranken.

Es ist eine nicht so seltene Erscheinung daß bei der ersten Prüfung eines Urins kleine Zuckermengen festgestellt werden. MALVROS ein Schüler von PETRÉN hat dieser Frage eine größere monographische Studie gewidmet die zeigt wie kompliziert die Dinge manchmal liegen können. Solche harmlose Glykosurien finden sich besonders in den Nachmittagsurinen. Der Prozentgehalt an Zucker bleibt dabei fast stets unter 1 0%, und Erkundigungen ergeben gewöhnlich daß eine kohlenhydrat insbesondere zuckerreiche Mahlzeit vorausgegangen war. In solchen Fällen wäre es ebenso falsch sich mit dieser Angabe zu beruhigen wie einen leichten Diabetes anzunehmen sondern es sind weitere Kontrollen nötig. Vergart der Harn nicht so handelt es sich überhaupt nicht um Glykose. Andere Zuckerarten wie Fructose oder Pentose lassen sich leicht durch typische Reaktionen identifizieren. Bei ganz kleinen Mengen liegt gewöhnlich die ebenfalls reduzierende Glykuronsäure vor oder in ganz seltenen Fällen Homogentisinsäure (vgl. darüber das Kapitel Alkaptonurie). Es ist für diese harmlosen alimentären Glykosurien charakteristisch daß sie in ihrem Auftreten sehr lückig sind d. h. an den folgenden Tagen unter fast den gleichen Bedingungen fehlen sollte das der Fall sein so ist ein Diabetes äußerst unwahrscheinlich. Will man völlige Sicherheit haben so wären die später noch zu besprechenden Irrfungen anzustellen. — Laßt sich aber das Ergebnis der Untersuchung beliebig immer wieder reproduzieren ist sogar nüchtern etwas Zucker in dem Harn so steht auch dann noch die diabetische Natur nicht immer fest sondern es ist zunächst sofern es sich um kleine Mengen handelt (unter 1 0%) zu erwägen ob nicht eine nichtdiabetische Glykosurie vorliegt. Das Auftreten größerer Zuckermengen und ein erhöhter Blutzucker erheben allerdings die Vermutung einer Zuckerkrankheit so gut wie immer zur Gewißheit. Die große Zahl nicht diabetischer Glykosurien wurde früher schon (§ 540) aufgezählt und besprochen. Praktisch kommen vor allem in Betracht fieberhafte Infekte BASEDOWsche Krankheit Leberleiden Schwangerschaft Stillgeschafft Schädeltraumen und schwere leichliche Traumen eventuell Psychosen. Ob einer dieser Zustände vorliegt laßt sich fast stets durch Anamnese und gewöhnliche Untersuchung für manche Gruppen insbesondere durch Urinuntersuchungen auf Gallenfarbstoffe und Milchsüßer unschwer unterscheiden. Differentialdiagnostische Schwierigkeiten macht gewöhnlich nur zunächst der nachher noch zu besprechende Diabetes innocens oder renalis aber er zeigt bei näherer Prüfung so charakteristische Züge vor allem hinsichtlich des Blutzuckers im nüchternen Zustande und nach Belastung ferner betreffs Art und Größe der Zuckerausfuhr Ketonurie und Insulinwirkung daß durch entsprechende Untersuchungen bald Klarheit geschaffen ist. Es gibt immerhin sehr seltene Fälle in denen die Reaktionen verschieden ausfallen d. h. teils für eine renale Form teils für einen echten Diabetes sprechen.

In diesen zweifelhaften Fällen empfiehlt es sich stets einen echten Diabetes anzunehmen und dementsprechend therapeutisch zu verfahren. Wenn auch der Diabetes renalis im E als eine Sonderform ganz anderer Genese und Bedeutung anerkannt werden muß, so sind doch vereinzelt Übergänge beschrieben worden (BERTHAU u. a.). JOSLIN hat allerdings in seinem enormen Material sie nie gesehen. Erbliche Beziehungen gehen aus den wichtigen und mühevollen Untersuchungen von N. HJØRNE hervor, der 199 Angehörige einer diabetischen Familie z. T. sieben Generationen hindurch verfolgte und dabei 46mal Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels feststellte, davon 18mal einen Diabetes innocens, 6mal eine abnorm starke alimentäre Glykosurie, 7mal einen echten Diabetes, 1mal ein prädiabetisches Stadium, 13mal nicht diabetische, nicht renale Glykosurien und 1mal eine uncharakteristische, schwer sonst einzureihende Glykosurie.

Auf Grund einer einmaligen negativen Zuckerprobe im Urin läßt sich niemals ein Diabetes ablehnen; es sind schon viele verhängnisvolle Irrtümer dadurch entstanden. Ohne besondere Verdachtsmomente wird man in praxi sich allerdings mit einer einmaligen Untersuchung begnügen und bei negativem Ausfall beruhigen, wenn auch der Nuchternblutzucker normal ist. Bei stationärer Behandlung ist sie in gewissen Abständen aber zu wiederholen, und mancher nicht vermutete Diabetes wird dann noch erkannt. Selbstverständlich handelt es sich dann immer um leichte bzw. beginnende Fälle.

Irrtümer sind vor allem dann leicht möglich, wenn die Kranken in den Spätmorgensstunden Harn lassen oder Nichturn zur Untersuchung mitbringen. In beiden Fällen kann die durch die vorausgehende Nahrung bedingte Glykosurie nicht mehr faßbar sein. Täuschungen kommen natürlich besonders leicht bei erfolgreich behandelten Diabetikern vor, aber die Anamnese bringt hier gewöhnlich Aufklärung, es sei denn, daß der Kranke z. B. bei einer Untersuchung behufs Aufnahme in eine Lebensversicherung oder dgl. den Arzt durch falsche Angaben mit Erfolg täuscht. Die diagnostische Bedeutung einer negativen Zuckerprobe ist dann am größten, wenn vorher weder Insulin noch ein Ersatzpräparat wie z. B. Synthalin oder ein Sulfonamid gegeben waren. Einzelne Änderungen in Menge oder Zusammensetzung der Diät der Vortage, gegenüber der gewöhnlichen Kost eingetreten waren, und der untersuchte Urin 2—3 Std. nach einer kohlenhydratreichen Mahlzeit entleert wurde.

Die Bedingungen müssen in jedem irgendwie zweifelhaften Falle vorhanden sein, oder für eine erneute Untersuchung geschaffen werden. Bleibt der negative Ausfall bestehen, so ist mit einer Wahrscheinlichkeit von mindestens 95% das Vorliegen selbst eines leichten Diabetes ausgeschlossen.

Bleiben Zweifel bestehen oder sind wie z. B. bei belasteten Menschen besondere Sicherheiten erwünscht, so muß die Untersuchung auf den Blutzucker ausgedehnt werden, was am besten in jedem Falle geschieht. Leicht erhöhte Nuchternwerte verstärken den Verdacht. Werte über 0,12% sind meist beweisend, doch gibt es auch hier Ausnahmen. Bei chronischen Nephropathien und Hypertonien auch ohne sichere Nierenbeteiligung (essentielle Hypertension) kommen aus bisher ganz undurchsichtigen Gründen, zumal bei älteren Leuten, wie schon erwähnt, ausgesprochene Hyperglykämien ohne Glykosurie vor, die nicht ohne weiteres als solche diabetischer Natur angesprochen werden können.

Eine Entscheidung kann hier, wenn überhaupt, nur durch eine alimentäre Belastung herbeigeführt werden, d. h. den Verlauf der Blutzuckerkurven im Abstände von  $\frac{1}{2}$ , 1, 2, 3 evtl. auch 4 Std. nach Aufnahme von 20—50 g Glykose. Durch abnorme hohe Steigerungen gibt sich hierbei in der Regel auch der leichteste echte Diabetes zu erkennen. Durch Doppelbelastungsproben mit Glykose läßt sich die diagnostische Feinheit noch weiter erhöhen. Das

Fehlen eines Neuanstieges der Kurve d II der Nachweis einer überschießen den Insulinproduktion spricht dann zumal wenn vorher keine Änderung in der Diät eingetreten ist mit einer absoluten Sicherheit auch gegen das Vorliegen eines latenten Diabetes. Dies Vorgehen empfiehlt sich auch in jedem Falle der noch nicht genügend geklärt ist. Man muß immer bedenken daß die Nuchternwerte des Blutzuckers in der Norm eine relativ breite Streuung (bis II 070% nach unten und II 12% nach oben) haben und daß Werte von 0 10—0 11% die an und für sich noch an der oberen Grenze der Norm liegen für Menschen mit einem Normalwert von 0 08% schon eine deutliche Hyperglykämie bedeuten. Allerdings scheint es außerordentlich selten zu sein daß Menschen mit sehr niedrigen Blutzuckerwerten zu Diabetikern werden. Es mag das damit zusammenhängen daß sie normalerweise vielleicht konstitutionell schon über eine sehr reichliche Insulinproduktion verfügen.

Wie vorsichtig man mit der Beurteilung einer nur einmal festgestellten Glykosurie in prognostischer Beziehung sein muß zeigen langjährige Beobachtungen von JOSLIN u. seinen Mitarbeitern.

Von 1946 Personen die zwischen 1897—1935 wegen einer Glykosurie zu ihnen kamen und nicht als diabetisch befunden wurden erwiesen sich bei einer Nachuntersuchung 1937 0 9% als Diabetiker.

Daß absolutes Gesundheitsgefühl nicht gegen das Vorliegen eines leichten D m spricht zeigen systematische Einstellungsuntersuchungen für die amerikanische Kriegsindustrie im zweiten Weltkriege von BLOTNER u. HYDE. Unter 45 650 Gemusterten im Alter von 18—45 J befanden sich 208 Fälle von D m 120 von vorübergehender Glykosurie und 93 von Diabetes renalis.

Auch sonst entdecken derartige systematische Untersuchungen die in Amerika in großem Umfange angestellt werden zahlreiche bisher nicht bekannte Diabetiker. So fanden WILKESON u. KROLL in einer Kleinstadt von New England unter 3 000 Einwohnern 70 (= 2%) Zuckerkrankte von denen 30 von ihrem Leiden nichts wußten.

Wie wichtig es ist die Krankheit schon möglichst frühzeitig zu entdecken und der richtigen Behandlung zuzuführen braucht nicht betont zu werden. Besonders Belastete und Fettuchtige sollten daher häufiger hinsichtlich ihres Kohlenstoffwechsels kontrolliert werden. Wie schon erwähnt macht die größte differentialdiagnostische Schwierigkeit die sogenannte renale Glykosurie (auch D renalis oder D innocens genannt).

Der Diabetes innocens charakterisiert ist er ebenso wie die Phlorrhizinglykosurie durch Zuckerausscheidung bei normalem oder sogar erniedrigtem Blutzucker. Er kommt in zwei anscheinend ganz unabhängigen Formen vor einmal als Diabetes innocens vor allem bei Jugendlichen und dann als renale Glykosurie bei Schwangeren.

LEVINE und KLEMPERER beschrieben zuerst Glykosurien ohne Hyperglykämie die auf eine abnorme Durchlässigkeit der Nieren zurückgeführt wurden. NAUCH (Z) sprach 1898 von einer renalen Glykosurie bei normalem oder erniedrigtem Blutzucker. 1908 bestritt noch C v NOORDEY die Existenz solcher Fälle. Tatsächlich scheint auch der Fall von G KLEMPERER gar kein D innocens gewesen zu sein sondern erst BOYNTINGER (1908) teilte anscheinend den ersten einwandfreien Fall mit. SALOMON (1914) brachte die erste etwas größere Statistik von 10 Fällen. Weitere Geschichte bei E FRANK (✓) u. POBBES (Z). JOSLIN u. Mitarb. sahen unter 40 000 Zuckerkranken nur 84 sichere Fälle davon II Fälle von renaler Schwangerschaft Glykosurie. Es handelt sich meist um junge zarte oft neuropathische Leute im zweiten Dezennium die entweder überhaupt keine Beschwerden haben oder wegen allgemeiner nervöser Klagen den Arzt aufsuchen.

Diese Glykosurie ist durch fünf Merkmale gekennzeichnet: die geringen Mengen des Zuckers (selten über 2 0% in der Einzelportion und 30 g am Tag), die Unabhängigkeit von der Kohlenhydratzufuhr, das schon erwähnte Fehlen einer Hyperglykämie, refraktares Verhalten gegenüber Insulin sowie fehlende oder nur geringfügige Ketonurie. Fälle ohne alle diese Merkmale dürfen nicht als echter renaler Diabetes bezeichnet werden wie z. B. kurzlich ROYER u. HECHT es tun. z. T. sind es wohl Zwischenstufen zwischen Diabetes renalis und echtem Diabetes.

Folgende Beobachtung unserer Klinik über die REINWEIN u. PASCHE berichteten illustriert einen typischen Fall.

E. Piez 39 Jahre Tischler. Mit 18 Jahren bei der Untersuchung behufs Aufnahme in die Lebensversicherung Zucker festgestellt, deshalb nicht aktiv. Seit 1907 Lungenerkrankung (Verwachsungen), ab seitdem alles viel kuchen dagegen keinen Zucker bei allen Untersuchungen stets kleine Mengen Zucker. Außer einer gewissen Mattigkeit keine Beschwerden. Vom 15. November bis 3. Dezember 1927 in der Klinik. Ganz unabhängig von der Diät fast stets Zucker bis max. 1 1% = 93 g. 2mal bei 400 g Brot zuckerfrei, nie Acetonkörper. Blutzucker schwankt zwischen 0 062—0 083 auf kaltem Abend Diuretin Insulin (bis 40 Einheiten) kein Einfluß. Blutzucker nüchtern 0 085 bei Belastung mit 150 g Brot folgende halbstündliche Blutzuckerwerte: 0 129%, 0 124%, 0 102%, 0 075%, 0 093%.

Bemerkenswert ist an diesem Falle, daß die Krankheit wenn man bei einer derartigen Glykosurie überhaupt noch diesen Namen gebrauchen will 18 Jahre hindurch unverändert fortbestanden hat trotz hiesiger Lungenentzündung und Gallensteinleiden. Die Blutzuckerwerte waren stets subnormal und stiegen auch nach Kohlenhydratbelastung zu abnorm niedrigen Werten an. Ich selbst verfuhr bei etwa 2500 Diabetikern nur über 12 sichere Fälle beschrieben bei E. BOVENSCHON (Zit.) ROBBERS hat 1946 90 Fälle aus den Kliniken Frankfurt, Heidelberg und Ulm zusammengestellt.

Die alimentäre Hyperglykämie fällt entweder normal oder wie in unseren Fällen vermindert aus. Der Sitz der Krankheit müssen die Nieren sein, doch läßt sich weder durch Calciumgaben (nach V. LARRE) noch durch Diuretin (nach POLLACK) eine Abdichtung der Nieren herbeiführen, auch bestehen in der Regel keine Beziehungen zu anderen Funktionsstörungen oder anatomischen Veränderungen der Nieren in einzelnen Ausnahmefällen wie z. B. bei UMBER u. ROSENBERG mag es sich um ein zufälliges Zusammentreffen handeln. Die Prognose ist gut, daher auch der Name Diabetes innocens. In einem unserer Fälle bestand die Störung 21 Jahre hindurch unverändert fort. UMBER (Zit.) behauptet, 2mal den sicheren Übergang eines einwandfrei renalen Diabetes in eine echte hyperglykämische Zuckerkrankheit gesehen zu haben.

Damit erhebt sich die wichtige Frage nach den Beziehungen zwischen dem Diabetes renalis und dem echten Diabetes, so sehr es berechtigt ist, nur von einer Sonderform zu sprechen und sie abzugrenzen, so wäre es doch falsch, die Brücken zu überschauen, die beide Arten miteinander verbinden. Zunächst sind es die hereditären Verhältnisse. Wie vor allem die schon erwähnte umfassende Studie von HJARNE zeigt, kommen oft beide Formen in der gleichen Familie nebeneinander vor. Dann gibt es Fälle, die fast als Übergangsstadien oder Mischformen anmuten, wenn z. B. die Nüchternwerte des Blutzuckers ganz normal sind, dagegen alimentäre Erhöhungen wie beim echten Diabetes auftreten und die Zuckerausscheidung auch nicht mehr die weitgehende Unabhängigkeit von der Zufuhr zeigt.

Was nun den Übergang einer renalen Glykosurie in einen echten Diabetes anbelangt, so sind alle Autoren sich darüber einig, daß falls ein solcher überhaupt vorkommt, es sich um eine große Rarität handelt.

ROBBERS hat alle von ihm erfaßten Fälle einer strengen Kritik unterworfen und läßt keinen gelten.

MAPPLE (unter JOSLYN) verzeichnet (1952) nur eine mögliche Ausnahme

Ich selbst verfüge über einen auch der stärksten Kritik standhaltenden Fall den ich 1952 gemeinsam mit H. HERRING mitteilte

Die Krankengeschichte dieses von mir über 30 Jahre beobachteten Mannes ist kurz folgende

H. H. Schriftsetzer geb. 8. II. 88. Bei d. m. Mutter im Alter von 62 Jahren transitorisch Glykosurie die ohne besondere Untersuchungen und Maßnahmen verschwand. Seit 1920 dauernd Zucker im Harn. 19. 3. 1933 und 1941 längere klinische Beobachtungen mit Untersuchungen in der damals von mir geleiteten Würzburger medizinischen Klinik. Stets Zucker im Harn bis zu 30 g/Tage ohne Ketonurie. Blutzucker zwischen 47—91 mg % beim Staubeffekt maximal 1.8 mg %. Nierenschwelle bei 55 mg % (Prof. OBERDISSE) weitgehend unabhängig von Ab- und Insulinzufuhr. Dann dauernd in Beobachtung der Diabetikerbetreuungsstelle Würzburg (Leiter Dr. H. W. HERRING) September—Oktober 1948 Hepatitis mit langem bestehendem Nihil- und Lebertumor. Von 1941—1947 Nuchternblutzucker zwischen 67—144 (1mal) mg %. Mit Ausnahme einer Stichprobe 1941 stets Urinzucker bis 3.4 %. niemals Ketonkörper. Dauern 1 volle Kost und gutes Allgemeinbefinden.

Am 2. 8. 47 zum ersten Male Nuchternblutzucker auf 136 mg %, gesteigert dann bis 1940 mit Schwankungen bis zu 162 mg %, leicht erhöht in den letzten Jahren erheblich erhöht bis zu 180 mg %, nur einmal 1950 90 mg %.

Am 19. 6. 51 Blutzucker 1.9 mg % nach Doppeltelastung mit 50 g Glucose nach Staub maximal 2.30 mg %. Subjektiv nur geringe Mattigkeit. Kohlenhydrate in der Diät eingeschränkt beim Insulin.

Es besteht meines Erachtens kein Zweifel 1. daß in den ersten 22 Jahren der Beobachtungszert eine renale Glykosurie selbst nach den strengen Maßstäben von JOSLYN und seinen Mitarbeitern bestanden hat und daß 2. in den folgenden Jahren ich allmählich ein echter D. m. leichter Art entwickelt hat. Selbst der sehr kritische PODRIKS läßt diesen Fall als sicheren Übergang der 2 Formen von Glykosurie ineinander gelten.

Eine ähnliche aber nicht völlig überzeugende Beobachtung teilte 1953 S. L. RODRIGUEZ MINON mit.

G. MOHNKE (unter KATSCH) berichtete 1947 über eine Rückverwandlung eines echten D. m. in eine renale Glykosurie, doch erscheint mir die letztere Diagnose nicht gesichert zu sein.

Der *Erbgang* des echten D. m. und des D. renalis sind wohl meist verschieden (vgl. HJÄRNE u. HANHART). Er ist beim renal D. einfach dominant, beim D. m. recessiv. Allerdings sind auch Ausnahmen möglich.

Meist werden 2 verschiedene Gene angenommen. In dieser sehr schwierigen Frage konsultierte ich den sehr kompetenten *Erbforscher* HANHART Zürich. Seine Antwort für die ich ihm sehr dankbar bin lautete folgendermaßen: Ein Genwandel d. h. der Übergang einer Mutation in eine andere ist kaum denkbar. Es muß sich um ein und dasselbe Gen handeln das zuerst sich bloß als D. m. auswirkt und später als offenbar dominanter D. m. Beide Erbkrankheiten müßten im Rahmen der Polyphomie eines Gen manifestiert werden.

Wie schwierig manchmal die Differentialdiagnose zwischen den beiden Formen einmal zeigt eine Beobachtung von LAWRENCE der bei sicheren nicht insulinisierten Diabetikern eine niedrige Nierenschwelle für Zucker fand.

Es sind das aber sehr große Irritationen die JOSLYN u. Mitarbeiter (1953) in ihrem ungeheuren Krankengut nur 4mal sehen. Ich selbst niemals. Wohl aber gibt es renale Glykosurien die 20 Jahre als echter D. m. behandelt wurden (I. M. FLILFR 1951). Es gibt auch einseitige renale Glykosurien wie die CALLAWAY einmal nach Herausnahme einer pyelonephritisch erkrankten Niere schwinden sah.

Auch bei renalem Diabetes kann sich die Nierenschwelle bei zunehmendem Alter oder bei Komplikationen mit Arterioeliose, Hypertonie und Nierenereitungen erhöhen.

Die meisten renalen Diabetiker haben keine diabetischen Allgemeinsymptome wie Polydipsie Polyurie Polyphagie Abmagerung oder Komplikationen von Seiten der Haut des Nervensystems und der Kreislauforgane In POBBERS großem Krankengut gilt das allerdings nur für 53,9%

ROBBERS hat die Werte für Nuchternblutzucker bei 519 eigenen und fremden Fällen von renaler Glykosurie in folgender Reihe von mir gekürzt prozentual zusammengestellt

Blutzucker zwischen 100—119 mg %	in 26,39%
Blutzucker unter 60 mg %	in 2,69%
Blutzucker zwischen 60—79 mg %	in 26,39%
Blutzucker zwischen 80—99 mg %	in 44,50%
Blutzucker zwischen 100—119 mg %	in 22,35%
Blutzucker zwischen 120 u. darüber	in 4,04%

Die einfachen Zuckerbelastungskurven und die Doppelbelastungsuntersuchungen nach STAUB TRAUOGOT ergeben fast immer normale oder erniedrigte Werte oft mit starken Nachschwankungen Die Glykosurie übersteigt selten 80 g/Tag Einmal fanden wir 100 g andere Autoren sogar 200 g Acetonurie fehlt bei D r in der Regel ganz oder ist nur angedeutet

Auf Insulin reagieren die Kranken mit ihrer Glykosurie wenig oder gar nicht selbst nicht bei so massiven Dosen von 150 E wie wir sie manchmal gaben

Die Beobachtung von E FRANK (2) von einem hypoglykämischen Koma mit 33 mg % Blutzucker ohne Zuckerfreiheit des Urins auf 10 E Insulin ist ein schwer verständliches Umlum

Was die Pathogenese der renalen Glykosurie betrifft so ist wohl ziemlich sicher daß die Niere der Sitz der Anomalie ist mindestens im Endeffekt

Die pathologische Anatomie läßt was leicht verständlich ist weitgehend unklar nicht zu sagen völlig im Stich Es gibt nur eine Beobachtung von MONASTERIO FAHR bei der histologisch eine starke Erweiterung der Tubuli mit außerordentlich flacher fast endothelartig dünner Epithelauskleidung gefunden wurde

Die Ursache der Zuckerausscheidung wird ziemlich allgemein in einer mangelhaften Rückresorption durch die Tubuli vermutet da Nierendurchblutung und glomeruläre Filtration von allen Untersuchern wie FRIEDMAN SEIZER u. SOKOLOW u. a. normal befunden wurden

Zur Aufklärung der Pathogenese des D r wird immer wieder der Phlorrhizindiabetes herangezogen da auch bei diesem der Blutzucker und die Nierenschwelle herabgesetzt sind Aber es fragt sich doch sehr ob diese Parallele weiter führt denn diese Form des Diabetes kommt durch eine schwere Vergiftung zustande die nicht nur an den Nieren angreift

Auch funktionelle Tubulusschädigungen infolge Störungen des vegetativen Nervensystems sind vermutet worden da durch Vagusdurchschneidung und reizung Veränderungen der Nierenschwelle sich erzielen lassen (HILDEBRANDT KAWASHIMA u. IWANAYA u. a.) aber eine experimentelle Erzeugung eines D r beim Tiere ist bisher nie gelungen

THOMAS u. SOUTHWORTH haben den D r mit hormonalen Anomalien speziell des Hypophysenhinterlappens in Zusammenhang gebracht aber es ist bisher nie gelungen solche die Tubuli elektiv schädigende Substanzen im Blute zu fassen oder sie durch Bluttransfusionen solcher Kranken auf Gesunde zu übertragen

Auch alle tierexperimentellen Versuche mit Injektionen anderer Hormonsubstanzen fielen bis auf eine Ausnahme negativ aus

OBERDISSE u. PARASKEVOPOULOS sahen an meiner damaligen Würzburger Klinik unter dem Einfluß fortlaufender Injektionen von Gesamtextrakten des

Hypophysenvorderlappen bei Tieren eine Senkung der Nierenschwelle um durchschnittlich 64 mg % Das gleiche sah OBERDISSE auch bei Erkrankungen des Sellabereichs beim Menschen Ob diese Senkung auf nervosem oder hormonalem Wege zustande kommt ist noch unklar OBERDISSE denkt an den letzteren

Auch durch Injektionen von ACTH läßt sich eine renale Glykosurie erzeugen (KASS u. Mitarb.) ROBBERS (Z) vermutet eine cerebrale Genese da in 2 genau untersuchten Fällen nach Encephalitis eine D r sich entwickelte

Es muß mithin heute auch eine hypophysär diencephale Genese dieser merkwürdigen Anomalie ernstlich in Erwägung gezogen werden

Die wichtigen Untersuchungen von VETZAP u. LAZST über die wichtige Rolle der Nebennieren für die Phosphorylierung der Glucose veranlaßten RÜHL u. THADDEA zu therapeutischen Versuchen mit Nebennierenhormonen bei D r aber ihre günstigen Ergebnisse halten einer Kritik nicht stand und wurden weder von BARTELHEIMER noch von ROBBERS u. WESTENHOFEEFF noch von uns selbst (10 Fälle) bestätigt

Das gleiche gilt für eine Beobachtung von SCHNETZ der angibt in 1 Falle mit 10 mg Lactoflavin und 10 mg Percorten täglich eine renale Glykosurie zum Verschwinden gebracht zu haben

Die Prognose der Anomalie ist immer gut da der Übergang in echten D m eine solche Rarität ist daß praktisch kaum mit ihm gerechnet werden kann Immerhin sollte man solche Kranke von Zeit zu Zeit nachuntersuchen

Eine Therapie dieser Form von Kranken ist überflüssig Sie können alles essen vor allem auch Kh und zwar um so mehr je mehr sie Zucker ausscheiden Eine Diabetikerkost ist zwecklos und wegen der dauernden Zuckerausscheidungen die doch nicht zu beeinflussen sind sogar schädlich Auch sonst gibt es ja vorläufig keinerlei Mittel die Glykosurie herabzusetzen oder gar zu beseitigen Anfangs günstige Resultate sind später nie mehr gewonnen worden (Lit. bei ROBBERS (Z))

Die sogenannte renale Glykosurie der Schwangeren als eine besondere Form des Diabetes renalis ist mit Pecht (vgl. z. B. v. NOORDEV u. ISLAAS) die Glykosurie der Schwangeren abgetrennt worden Sie ist natürlich von dem in diesem Zustand sehr häufigen Auftreten von Milchsucker einer Lactosurie zu der keinerlei Beziehungen bestehen streng zu unterscheiden

FORGES und seine Mitarbeiter berichteten zuerst über das Vorkommen von spontaner Glykosurie mit normalem Blutzucker bei Schwangeren Gleichzeitig bestand eine starke Neigung zu Acidose die bis zu einem gewissen Grade für die Schwangerschaft ganz allgemein charakteristisch ist (FORGES u. NOVAE)

Die Sonderstellung solcher Fälle wird nicht mehr so auffällig wenn man bedenkt daß bei Schwangeren alimentäre Glykosurie ganz generell viel leichter hervorgerufen werden kann als bei normalen Frauen und zwar ohne besonders ausgesprochene Hyperglykämie

E. FRANK hat daraufhin einen latenten Diabetes renalis bei der Schwangerschaft auch der extrauterinen angenommen und die alimentäre Glykosurie geradezu als Unterstützungsmittel der Frühdiagnose der Schwangerschaft empfohlen

Die Gene dieser Form der Glykosurie ist noch stark umstritten Die ersten Beobachter nahmen eine Überempfindlichkeit der Niere gegenüber dem Blutzucker an neuerdings rückt mehr eine dys hormonale Entstehung in den Vordergrund (vgl. z. B. UMBER u. ROSCHBERG)

#### Literatur

##### Zusammenfassende Darstellungen (Z)

- BOLLER P. Die Diagnose in H. BOLLERS Diabetes mellitus (Z) S. 3 1950 —  
BUNDSCHUH F. (unter L. CRAWF) Beiträge zur Frage des renalen Diabetes Inauguraldissertation Würzburg 1947



- DEPISCH F Penile Glykosurie In R BOLLKE Diabetes mellitus (Z) S 593 1950  
 FRANK E Pathologie des Kohlenhydratstoffwechsels Basel Benno Schwabe 1949  
 JOSLIN E P The definition, diagnosis, classification, symptomatology and progress of diabetes in treatment of diabetes mellitus (Z) 9 Aufl S 201 1950  
 MARBLE A Nondiabetic glycosuria in JOSLIN u Mitarb Treatment of diabetes mellitus (Z) 8 Aufl (Z) S 780 1956 9 Aufl S 539 1962  
 ROBBERS H Der renale Diabetes Klinik der Zuckerausscheidungen bei normalem Blutzucker Stuttgart W. B. Schönbach Verlagsgesellschaft 1946

### Einzelarbeiten

- BARTHELEMY H Z klin Med 130 222 (1939) — BLOVER and HYDE J Amer Med Assoc 122 432 (1943) — New England J Med 229 883 (1943) — BONNINGER Dtsch med Wschr 1909 780 — BOVEN u RECHT Med Klin 108, 1080 — BUFANO Klin Wschr 1934 203 403  
 CALLAWAY CL P Unilateral renal glycosuria in association with diabetes mellitus and chronic pyelonephritis Ann Int Med 23 243 (1950)  
 LAMB G Arch intern Med 309 16 (1942) — FALTA W Wien klin Wschr 1931 Nr 20 u 1  
 FEILER P M Beitrag zum Problem des renalen Diabetes Berl med Z 1901 373 — FOWLER Ann Int Med 7 518 (1933) — FRANK E Arch exper Path u Pharmacol 72 357 (1913) — FRIEDMAN SEITZ and SOLOVOW Amer J Med Sci 204 22 (1942)  
 GRAFE C u H W HERRIG Zur Frage des Überganges von Diabetes renalis in Diabetes mellitus Klin Wschr 1912 343  
 HAYHART E Briefliche Mitteilung — Erbpathologie des Stoffwechsels In Handbuch der Erbpathologie des Menschen Bd 4 Teil 2 S 706 Berlin Springer 1910 — HILDEBRANDT O Arch exper Path u Pharmacol 63 80 (1920) — HJELM Acta med scand (Stockh) 61 422 (1927) — HOFF F Klin Wschr 1934 1535  
 KASS E H and others Proc Soc Exper Biol u Med 73 668 (1950) — KAWASHIMA and IWANAYA J of Biochem 11 293 (1929) — KLEMPERER O Dtsch med Wschr Vereinsbeilage 1896 23 u 30  
 LAWRENCE R Brit Med J 1929 106 — LAWRENCE R D and D KEEFING Lan et 14, No vom 18 Jun — LEPTER Congr franç de méd int 14 August 1890 u Rev Med 1896 594 — LICHTWITZ L Klin Wschr 1937 676  
 MASE Berl klin Wschr 1911 1707 — MOHNKE C Z inn Med 2 409 (1947) — Über den STAUB TRAFOOTschen Versuch III Mitteilung, Syndromwandel zwischen renaler Glykosurie Hyperinsulinismus und Diabetes mellitus Z inn Med 3 784 (1948) — MOSTERBERG Klin Wschr 1939 338  
 OBERDORF A u J N PARASKEVOPOULOS Über die Beeinflussung der Zuckerschwelle durch den Hypophysenvorderlappen Z exper Med 108 317 (1940) — OBERDORF A Kohlenhydratstoffwechsel bei organischen Erkrankungen im Selbstbereich Dtsch Arch klin Med 148 157 (1951)  
 POPOFF O u NOVAK Berl klin Wschr 1911 1757 mit STRÖWGER Berl klin Wschr 1912 40 und Z klin Med 78 413 (1913) — POTSCHOW Z exper Med 71 577 (1933)  
 PERLWITZ H u PAASCH Med Wschr 1893 27 — ROBBERS H u WESTENHOFER Klin Wschr 1939 927 — ROBBERS H Verlauf und Prognose des renalen Diabetes Eine Nachuntersuchung an 60 Fällen Dtsch Arch klin Med 200 308 (1953) — RODRIGUEZ MIRON J L Pelacion entre la diabetes renalis y la diabetes verdadera Rev clin espanol 160 (1953) Ref Hongr Gbl inn Med 160 226 (1954) — RUSSEL A u S THADDEA Dtsch Arch klin Med 162 1 (1938)  
 SALONOV H Dtsch med Wschr 1914 217 — Berl klin Wschr 1916 1003 — SCHNETZ H Untersuchungen über den Einfluß von Lactoflavin auf den renalen Diabetes Gastroenterology 73 17 (1948)  
 THADDEA S Die Erkrankungen der Nebennieren Erg inn Med 4 703 (1953) — THOMAS and SOUTHWORTH Ann Int Med 12 1560 (1939)  
 UMBER F u M ROSENBERG Z klin Med 100 600 (1924) — Klin Wschr 19 13 593  
 VERZAR F Probleme und Ergebnisse auf dem Gebiete der Darmresorption Erv Phy 32 391 (1931) — VERZAR F u L LAZAR Pfugers Arch 206 693 (1935) 20 46 (1936) 23 136 (1938)  
 WILKINSON L C and L P HALL Diabetes in a New England town J Amer Med Assoc 140 209 (1947)

### f) Einteilung und Formen

Der Dm des Menschen ist im ganzen trotz der Vielseitigkeit seiner Symptome ein ziemlich scharf umrissenes Krankheitsbild

Schon seit dem 8. Jahrhundert vor Christi in Indien ist man bemüht gewesen

ihn in verschiedene Formen zu zerlegen (Ausführliche Darstellung bei FALTA (Z 5 173)) Meist geschieht die Unterteilung nach dem Schweregrad was prognostisch und therapeutisch wohl auch am wichtigsten ist Maßgebende Faktoren dafür sind Glukosurie Ketonurie Hyperglykämie Atz und Hypertonie Die ältere Einteilung war ganz auf die Glukosurie abgestellt Dabei galt als leicht die Form bei der noch eine erhebliche  $\text{Kk}$  Toleranz von etwa 100—150 g bestand als mittelschwere diejenige bei der der Zucker erst verschwindet wenn die Hauptkohlenhydratträger (Zucker Kartoffeln Cerealien usw.) aus der Nahrung fortbleiben und als schwere diejenige bei der überhaupt keine Zuckerfreiheit erzielt werden kann

PÉTRÉV (Z) hat 1923 die Einteilung nach dem Blutzucker vorgenommen Der kritische Wert für die Trennung zwischen leichten und schweren Fällen war bei ihm ein Nuchternblutucker von 0,2% eine etwas willkürlich gewählte Zahl die höchstens für den Endeffekt der Behandlung in der Vorinsulinära in der sie auch vorgeschlagen wurde einen gewissen Maßstab abgeben kann Man konnte ihr auch für die heutige Zeit noch in dem Sinne Geltung zugestehen wenn man als schwer solche Fälle bezeichnet bei denen es nicht oder nur um den Preis sehr hoher gefährlicher Insulindosen gelingt den Blutzucker unter den genannten Grenzwert herabzudrücken Maßgebend dabei ist auch bis zu einem gewissen Grade die therapeutische Kunst des Arztes

Auch die Ketonurie ist kein guter Indicator BERTRAM (Z) betrachtet als leichte Fälle solche die bei einer Standardkost von 100 g  $\text{Kk}$  kein Aceton ausscheiden als mittelschwere diejenigen welche auf Insulin nicht zuckerfrei werden Danach wurde es schwere solche die auch mit Insulin nicht zuckerfrei werden Dannach wurde es nun sehr wenige schwere Fälle geben und diese wurden verschwinden wenn man eine Standardkost mit 150 oder 200 g  $\text{Kk}$  als Maßstab anlegt Ich kenne jeden falls keinen Kranken der mit dieser  $\text{Kk}$  Menge und Insulin nicht sein Aceton verloren hatte

M. LABBÉ (Z) hat noch vor Entdeckung des Insulins die Zuckerbildung aus Eiweiß als Telobjekt genommen Schwer war nach ihm ein Dm bei dem eine solche stattfindet Es waren das schon damals nur relativ wenige Fälle Heute können wir eine solche manchmal komplizierte Prüfung gar nicht mehr vornehmen da wir mit der Insulintherapie die in solchen zweifellos schweren Fällen stets nötig ist nicht warten dürfen

Die französische Klinik hat seit LANCERAUX und LAPIÈRE denen sich später auch KATHARY (?) CHIDAMIER (Z) und zum Teil LABBÉ u. a. anschlossen die beiden Typen des Diabète sué (précatique) und des Diabète gras aufgestellt von denen der erstere als schwer der zweite als leicht gelten Die Typen existieren zweifellos aber die Schwere der Krankheit ist keine Funktion des Gewichtes wenn auch zugegeben werden muß daß im allgemeinen die erstere Form die prognostisch ungünstigere ist

FALTA KILBY WRECHMAN u. a. und vor allem R. SCHMIDT haben die Hypertonie in den Mittelpunkt ihrer Einteilung gestellt FALTA (1913) sprach zuerst von einem hypertensischen Dm  $\text{Keto}$  keiner Einteilung aber später andere Gesichtspunkte zugrunde

K. SCHMIDT und seine Schule unterscheiden einen sthenischen Überdruckdiabetes mit günstiger Prognose im Alter und einen asthenischen Unterdruckdiabetes mit ungünstiger Prognose in der Kindheit Beide Typen bestehen und sind scharf umrissen aber nur ein Teil der Zuckerkranken läßt sich in sie einreihen STROCKINGER hat den Versuch einer Einteilung nach physiologischen Gesichtspunkten unternommen Er unterschied einen echten primären Dm sowie

neuropathische und symptomatische Formen die extrapankreatogen ausgelöst werden. Ein solcher moderner Versuch ist zweifellos berechtigt, doch ist er praktisch schwer durchführbar, weil wir die Ursache des D m in den meisten Fällen nicht feststellen können. Für die Annahme von STOCKNOER, daß 60% extrainsular bedingt sind, fehlt vorläufig jeder zuverlässige Anhaltspunkt.

FALTA und später ähnlich HIMSWORTH wählten die Insulinempfindlichkeit bzw. das Glucoseäquivalent, d. h. die Insulinmenge, die zur Beseitigung von 1 g Harnzucker erforderlich ist, als Einteilungsprinzip. Das Glucoseäquivalent schwankt aber beim Zuckerkranken außerordentlich stark in den weiten Grenzen von 0,14—5,0 g und mehr mit einem Durchschnittswerte von 1,0 g. Unter 362 von FALTA und seinen Schülern untersuchten Zuckerkranken erwiesen sich 34,2% als insulinempfindlich, 31,4% als insulinresistent. Der Rest wurde als Mittelform bezeichnet. Das Prinzip ist klar, die Prüfung allerdings nicht immer einfach.

Man gewinnt auf diese Weise einen gewissen Anhaltspunkt für den Einfluß gegenregulatorischer Faktoren bei der Krankheit, wenn es auch durchaus falsch wäre, etwa einen Parallelismus zwischen Höhe des Insulinbedarfs und Stärke gegenregulatorischer Einflüsse anzunehmen. Dazu ist der Insulinbedarf von viel zu viel verschiedenen Faktoren abhängig, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll.

Auch nach meiner Meinung ist der Insulinbedarf der beste natürlichste und klinisch wichtigste Gradmesser für die Beurteilung der Schwere der Erkrankung.

Schließlich sei noch eine neue ätiologische Einteilung von BORNSTEIN und LAWRENCE erwähnt, die auf Insulinbestimmungen im Blute nach der neuen Methode von BORNSTEIN basiert. Diese benutzt als Testobjekt alloxandiabetische hypophysen- und nebennierenlose Kaninchen. Je nach der Höhe des Insulingehalts des Blutes werden von BORNSTEIN und LAWRENCE 2 Typen unterschieden: ein alter, fetter mit Insulinmengen von 0,25 millionstes E pro 1 cm<sup>3</sup> Blut (etwa 20% der Norm) und ein schwerer, magerer, jugendlicher Typ mit nicht mehr faßbaren Mengen Blutinsulin. Für klinische Zwecke ist diese Methode viel zu kompliziert; auch theoretische Bedenken sind gegen sie erhoben. Z. B. von ADAMS. Das gleiche gilt für die Klassifizierung von KLOTZBUCHER (unter BURGER) auf Grund von Übertragungsversuchen mit Diabetikerblut. Dabei werden Diabetiker mit Glucagonhyperglykämie und Diabetiker mit gestörter Insulinverwertung unterschieden. Unter 41 Fällen von D m war die 1. Gruppe in 32%, die 2. in 29% vertreten, 40% ließen sich nicht klassifizieren, was in E entscheidend gegen eine klinische Verwendung spricht.

### Literatur

- ADAMS D M: Two types of diabetes mellitus. Brit Med J 1951 54.  
 BORNSTEIN J and R D LAWRENCE: Two types of diabetes mellitus with and without available plasma insulin. Brit Med J 1951 732. — BORNSTEIN J and PH TREWELLA: Plasma insulin levels in diabetes mellitus in man. Med J Austral 1951 119.  
 GOLDNER M G and others: The effect of cobaltous chloride on the blood sugar and alpha cells in the pancreatic islets of the rabbit. Metabolism 1 No 6 (1952). — Alpha cell damage on blood sugar changes in rabbits after administration of cobalt. Proc Soc Exper Biol & Med 6 406 (1953).  
 HIMSWORTH H P: Clin Sci 2 67 (1935). — Lancet 1936 127. — HORSTMANN P: The function of the endocrine glands in diabetes mellitus. A clinical study of 107 cases. Acta endocrinol (Copenh.) 2 379 (1949).  
 KLOTZBUCHER E: Über zwei Formen des menschlichen Diabetes mellitus: den Diabetes mit Glucagonhyperglykämie und den Diabetes mit gestörter Insulinverwertung. Z inn. Med 8 126 (1953). — KYLIN E: Klinische und anatomische Studien über die Hypertoniekrankheit. Stockholm 1923.  
 LABBÉ M: Précis de pathologie médicale. Paris: Masson & Cie 6 895 (1934). — LANCERAUX E: Bull Acad Med Paris 116 1215 (1877), 19 588 (1888). — LAPIÈRE: Sur le diabète maigre dans ses rapports avec les altérations du pancréas. Thèse de Paris 1879. —

LAWRENCE R D Types of human diabetes Brit Med J 1951 373 — LORANT M ADLER  
Wien Arch inn Med 137 (1944) — LUKENS P W and DORAN Pennsylvania Med J  
48 24 (1944)

SCHMIDT P Wien Arch inn Med. (1953) — Klin Wschr 1950 1966 — STOCKINGER  
W Diabetes mellitus und Glykopathie Versuch einer Systematik der verschiedenen Diabetes  
formen Klin Wschr 1944 801

WIECHMANN E Münch med Wschr 1950 189 831

### g) Klinische Symptomatologie des Diabetes mellitus

Das klinische Bild des Diabetes mellitus ist von einer sehr großen Mannigfaltigkeit. Von vollkommener Symptomenarmut, gesundem Aussehen und nahezu normalem Wohlbefinden bei größter Leistungsfähigkeit finden sich alle Übergänge bis zu dem Bilde tödlicher Vergiftung und schwerster Schädigung in fast allen Organsystemen.

### a) Unkomplizierte Verlaufsarten

Die Zuckerkrankheit ist im allgemeinen eine ausgesprochen chronische Erkrankung, die in ihren Anfangsstadien in der Regel keine oder nur minimale, nicht weiter beachtete Beschwerden oder Symptome macht. Daher kommt es, daß die Krankheit so oft rein zufällig entdeckt wird, sei es bei Untersuchung zwecks Aufnahme in eine Lebensversicherungsgesellschaft oder wegen andersartiger Beschwerden. Wenn man somit auch im allgemeinen ganz richtig ist, daß die Krankheit nicht über Nacht sich entwickelt und lange dauert, so gibt es doch auch vereinzelte Fälle, in denen sie vor allem bei Kindern plötzlich hereinzubrechen scheint und wie eine Infektionskrankheit in wenigen Wochen zum Tode eilt. So sah ich vor der Entdeckung des Insulins einen 14jährigen Jungen, bei dem auch ohne Komplikationen nur 6 Wochen die faßbar ersten klinischen Symptome und das tödliche Koma trennten. Da keine Urinuntersuchungen aus der Zeit unmittelbar vor dem Auftreten der typischen Erscheinungen vorlagen, so läßt sich wie immer in solchen Fällen der nicht zu widerlegende Einwand machen, daß die Krankheit länger zurückging, als die sorgfältigste Anamnese es aufzudecken vermag. Es gibt aber in der Literatur Fälle, in denen solche negative Befunde aus der Zeit kurz vor der Krankheit zufällig vorlagen. Nicht jeder sturmisch einsetzende Diabetes hat notwendig eine schlechte Prognose; besonders braucht es dann nicht der Fall zu sein, wenn ein aliter Anlaß vor allem ein fieberhafter Infekt vorlag, der ohne Komplikationen wieder verschwindet. Hier können selbst schwere Störungen des Kohlenhydrathaushaltes wieder ganz verschwinden. Meist sind es aber Scheinbedeutungen, denn genaue Prüfungen hinterher lassen fast immer die Zeichen der latenten Krankheit erkennen, und bei Überbelastung des Kohlenhydrathaushaltes oder bei irgend einer neuen Infektion selbst leichter Art wird der Diabetes wieder manifest und bleibt es dann meist auch. Doch gibt es auch Fälle, in denen ein akut beginnender manchmal auch ein chronischer Diabetes rasch und vollständig sich zurückbildet und nach Jahren trotz langdauernder Kohlenhydratbelastung bei den gewöhnlichen Prüfungen nicht mehr nachweisbar ist. AKEREN, PERCIVAL GRAFE (?) STRIECK, COVALL u. Mitarb. u. a. haben solche Krankengeschichten mitgeteilt.

Die Dauer der Krankheit, die zwischen Wochen und mehreren Jahrzehnten schwankt (41. Dezimen sind die längste bei einer meiner Kranken zuverlässig beobachtete Zeit), steht gewöhnlich im umgekehrten Verhältnis zu der Schwere des Leidens, d. h. die gutartige Tendenz eines chronischen Diabetes schlägt nur selten in ihr Gegenteil um. Die Stärke der Erkrankung kann vom leichtesten Pradiabetes bis zum tödlichen Koma ansteigen. In jedem Stadium vom letzten natürlich

abgesehen kann die Krankheit stehen bleiben oder sogar sich bessern und zwar sowohl von selbst wie vor allem unter der Wirkung einer geeigneten Therapie. Von ganz chronischen inveterierten Fällen abgesehen besteht aber im allgemeinen eine gewisse Tendenz zum Fortschreiten wenn auch das Tempo manchmal sehr langsam ist. Die ungünstige Tendenz gilt vor allem für die frühzeitig entstandenen Fälle während die in hohem Alter sich entwickelnde Krankheit oft einen stationären Charakter hat.

Das Bild des *Prädiabetes* hat MARANON in einer eigenen kleinen Monographie im ganzen recht treffend gezeichnet. Charakteristisch sind eine gewisse Mattigkeit mit oder ohne vermehrten Durst sowie Neigung zu Dermatosen. Ein solches Stadium kann sogar ohne Glykosurie dem Diabetes vorausgehen. Die Beurteilung ist dann allerdings oft sehr schwierig da auch ein Pseudodiabetes vorliegen kann. Derartige Fälle bedürfen ganz besonderer Überwachung und einer eingehenden Prüfung in der S. 641 geschilderten Art besonders dann wenn eine erbliche Belastung mit Diabetes oder sonstigen Stoffwechselkrankheiten vorliegt. Klarer ist der erste Beginn der Krankheit wenn bereits hin und wieder sporadische Glykosurien besonders bei Belastung konstatiert werden können oder vereinzelt einmal ein erhöhter Blutzuckerwert gefunden wird. Sehr große Bedeutung legt MARANON meines Erachtens nicht ganz zu Recht den Blutdrucksteigerungen bei. Sie sind ihm vor allem wenn sie früh auftreten immer ein verdächtiges Zeichen und er ist geneigt jeden erhöhten Blutzucker bei Hypertonie als prädiabetisches Symptom aufzufassen. Die Schwierigkeit der Deutung kann im einzelnen Falle gewiß sehr erheblich sein aber durch Blutzuckerkurven nach Belastung und Prüfung des

Tabelle 8: Zuckertabelle der Medizinischen und

Datum	Gewicht	Diät											Blut zu ker
		Kh in Brot	Kh in Kar toff l	Kh in Mil ch	Kh in Ge müse u Ob t	Ei tra Kh	Ge- samt Ei	Ei weiß an m l	Ge- samt ei weiß	Fett	Alko hol	Be- sonders Zu sag u	Brutto Cal r en

Staubeffektes wird meist eine Entscheidung zu treffen sein. Da bei solchen Untersuchungen Hyperglykämien von Hypertonikern oder normale Ergebnisse zeitigen so scheint es mir nicht angängig jede Blutzuckersteigerung bei solchen Kranken als prädiabetisch aufzufassen. Trotzdem kann man dem Rate von M. zustimmen vor sichtshalber allen solchen Kranken eine gewisse Einschränkung der Kohlenhydrat zufuhr anzuraten. In Deutschland sind diese initialen Hypertensionen an sich viel seltener als in Spanien wie überhaupt nach CRASPOUSIS und POULIKAKOS (unter GRAFE) Hypertensionen bei Diabetikern ohne Nierenerkrankungen nicht häufiger und nicht früher vorkommen als bei gleichaltrigen Nichtzuckerkranken.

Die Bedeutung des Prädiabetes liegt ja vor allem auf prophylaktisch therapeutischem Gebiete. Es kann keinem Zweifel unterliegen daß der entstehende Diabetes leichter und günstiger zu beeinflussen ist wie der vollentwickelte. Für Studenten ist durch die an vielen Universitäten obligatorischen Untersuchungen auch in dieser Beziehung eine sehr zweckmäßige Kontrolle gegeben. Bei den Schulen harret sie meist noch der Einführung vor allem wird die Untersuchung hier nur ganz selten generell auch auf den Urin ausgedehnt. Wie wesentlich positive Zucker befunde bei solchen und ähnlichen Anlässen sind geht aus der Tatsache hervor daß nach BARRINGER HOLST u. a. [Lit. und eigene Beobachtungen bei V. NOORDEN und ISAAC (Z)] sowie JOSLIN u. Mitarb.] in 30–50% solcher zufällig entdeckter Glykosurien später ein echter Diabetes sich entwickelt sofern nicht bereits schon ein solcher vorliegt. Im übrigen sei auf das im vorigen Kapitel geschilderte Vor gehen verwiesen.

Die Schwere der Krankheit läßt sich manchmal schon bei einmaliger Untersuchung aus dem Stempel welchen der Diabetes dem Körper aufgedrückt hat erschen vor allem bei starken Gewichtsabnahmen und Austrocknungserscheinungen Wichtig ist natürlich das Ergebnis der Urnuntersuchungen wobei für die Beurteilung weniger die Höhe des Prozentgehaltes an Zucker als das Vorhandensein oder Fehlen der Acetonkörper maßgebend ist Eine exakte Feststellung der Schwere der Erkrankung ist aber nur durch die Aufstellung einer Kohlenhydratbilanz an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen möglich Gleichzeitig muß auch die Höhe der Calorienzufuhr in Betracht gezogen werden und die Untersuchung auf Ketonurie und auf den Blutzucker ausgedehnt werden Dabei darf es sich nicht um Schätzungen handeln sondern es müssen genaue Angaben mit Waage Meßglas und mit exakten quantitativen Zuckerbestimmungen gewonnen werden Über Caloriengehalt und Zusammensetzung der Nahrung orientiert sehr gut die SCHWENKE-BOEHERsche Tabelle oder die umfassenderen Zusammenstellungen von SCHALL oder des Statistischen Reichsgesundheitsamtes (1943) ferner sei auf die umfassende Nahrungsmitteltabelle von GLATZEL S 147 verwiesen Ich verzichte absichtlich darauf auch meinerseits hier eine Zusammenstellung von Nahrungsmittelanalysen zu geben da eine der genannten Tabellen oder eine ähnliche umfassende andere im Besitze jedes Arztes der Stoffwechselkranke behandelt sein muß

Die zur Beurteilung der gesamten Stoffwechsellage und gleichzeitig auch zur Behandlung notwendigen Angaben werden zur besseren Übersicht zweckmäßig in Tabellenform taglich eingetragen Das an meiner früheren Klinik von mir eingeführte Schema findet sich unten als Beispiel mitgeteilt (Tab 80)

Nierenklinik der Universität Würzburg

Urn										Kh Bl	J ul n meng (hl i)	A d Medi ka- le	B m kon s
Me s	Sp G wilt	R ak to	El w ig	Z h	G samt zu k	Acet t	Acet es ig an	G samt Acet n k) p	VII s	Al kali e serv			

Wie man im einzelnen die Anlage macht ist dabei ziemlich gleichgültig die Hauptsache ist daß für alle zur Beurteilung und damit auch zur Behandlung notwendigen Eintragungen Rubriken vorhanden sind Die Stäbe im einzelnen bedürfen wohl keiner besonderen Erläuterung da die Überschriften das Notige besagen Die Eintragungen der Angaben für die Zusammensetzung der Nahrung gewinnen an Einfachheit und Exaktheit in solchen Krankenhäusern in denen Diätkuchen bestehen in denen die genaue Abwägung Zubereitung und Ausrechnung der Kost von geschultem ganz zuverlässigem möglichst gebildetem Personal vorgenommen wird Für keine andere Krankheit ist diese Einrichtung die in Amerika in jedem größeren Krankenhaus bei uns in Deutschland leider noch nicht in diesem Umfange besteht so wesentlich wie beim Diabetes Fehler in Wägungen und Ausrechnungen welche Beurteilung und Behandlung sonst oft hemmen sind dabei auf ein Mindestmaß reduziert Wenn so die jeweils pflegende Schwester wesentlich entlastet ist so hat sie doch immer noch die wichtige Aufgabe die Aufnahme der verordneten Nahrung durch den Patienten zu überwachen und die etwa übriggebliebenen Nahrungsreste der Diätküche zur Rückwägung und Rückrechnung wieder zuzuführen Es gelingt so am leichtesten und zuverlässigsten Zuckerkranken fast aufs Gramm genau einzustellen und genaue Bilanzen zu gewinnen

Hinsichtlich der Blutzuckerbestimmungen kann man in der Regel auf tagliche Analysen verzichten Sie müssen sofern nicht besondere Zwecke wie z B die Beobachtung der Insulin und Nahrungswirkung in Tageskurven verfolgt wird morgens nüchtern vorgenommen werden Es genügen im allgemeinen zwei

wochentliche Bestimmungen in schweren Fällen natürlich häufigere im Prakoma oder Koma sogar 2—3stündliche. Die zweimalige tägliche Bestimmung wie sie PETREN als Regel empfahl und an seiner Klinik durchführte bedeutet eine so große Belastung von Laboratorium und Personal und eine so starke Belastung der Kranken, daß die Vorteile demgegenüber zu gering sind.

Bei der Untersuchung des Urins ist eine tägliche Kontrolle hinsichtlich Menge spezifischen Gewichts, Zuckers und Acetonkörper unerläßlich und zwar sowohl in der Tages- wie in der Nachtmenge getrennt. Etwa vorhandener Zucker muß quantitativ bestimmt werden, während man sich bei der Acidose angesichts der Situation meist rasch ändernden Insulins meist mit der Abschätzung der Stärke der quantitativen Reaktionen begnügen kann. Genaue Angaben sind natürlich nur durch quantitative Methoden, die in allen zweifelhaften und wichtigen Fällen zur Anwendung kommen müssen, zu gewinnen. Die Bestimmung der  $\text{CO}_2$ -Spannung in der Alveolarluft oder der Alkalireserve kommt nur für sehr schwere vom Koma bedrohte oder im Koma befindliche Fälle in Betracht, bildet aber hier aus den oben erwähnten Gründen das beste Kriterium für die Beurteilung der Größe der Gefahr. Die geschilderte Tabellenführung ist natürlich in dieser Vielseitigkeit nur bei stationär beobachteten Kranken möglich, aber hinsichtlich der Diatangaben und der Urinuntersuchungen bei zuverlässigen Kranken auch zu Hause durchführbar, vor allem wenn sie diätetisch eingestellt sind.

Die Beurteilung der Schwere der Stoffwechsellage ist die notwendige Voraussetzung für die Behandlung, ja bereits der erste Schritt dazu. Sie ist selten gleich am ersten Tage möglich, sondern meist erst nach einigen Tagen einer möglichst konstant gehaltenen Kost. Wie diese im Einzelfalle zu wählen ist, wird bei der Besprechung der Therapie näher geschildert werden.

Leichte Diabetiker sind dadurch gekennzeichnet, daß sie keine Insulinzufuhr von außen nötig haben, weil sie bei einem  $\text{K}_h$ -Gehalt der Kost von 150 g Kohlenhydrat und ausreichendem Caloriengehalt der Nahrung Zucker und acidosefrei zu halten sind und dabei einen normalen oder nur minimal erhöhten Blutzucker haben. Bei den mittelschweren Fällen läßt sich eine so günstige Stoffwechsellage nur mit kleinen Mengen Insulin, bei den schweren nur mit sehr großen Mengen dieses Inkretes oder gar nicht herbeiführen. Entscheidend ist also die Frage der Insulinindikation. Hier bestehen auch heute noch gewisse Differenzen in der Stellungnahme, auf die später noch im einzelnen einzugehen ist. Im großen und ganzen dürften aber die Ansichten für die absolute Indikation kaum wesentlich variieren. Die allgemeine Auffassung geht dahin, daß Insulin dann gegeben werden muß, wenn bei einer Kost mit einem Gehalt von ca. 100 g Kohlenhydraten genügender Eiweißmenge und einem den Bedarf deckenden Caloriengehalt keine Zucker- und Acidosefreiheit und kein normaler Blutzucker zu erzielen ist oder wenn gleichzeitig Komplikationen bestehen. Die strittigen relativen Indikationen scheiden dabei natürlich aus. So scheint mir die Abgrenzung zwischen leichtem und mittelschwerem Diabetes ziemlich scharf, wenn auch selbstverständlich der subjektive Faktor bei der Indikationsstellung dabei weder ausgeschlossen werden kann noch soll. Die Entscheidung ist meist sehr rasch nach Beginn der Beobachtung möglich und therapeutisch notwendig. Auch die moderne Insulinersatztherapie läßt diese Einteilung unberührt, da jene doch nur dazu dienen soll, eine gewisse Menge notwendiger Insulineinheiten durch ähnlich wirksame Stoffe zu ersetzen.

Die Abgrenzung der mittelschweren und schweren Formen voneinander, die wir angesichts der großen Zahl insulinbedürftiger Kranker ungern missen möchten, ist natürlich etwas willkürlich. Ohne weiteres als schwer anzusprechen sind die jenen Fälle, bei denen es selbst mit sehr großen Mengen Insulin nicht gelingt, die oben skizzierte Standardkost aufrecht zu erhalten; ferner solche, in denen der

Blutzucker morgens nüchtern durch über den Tag verteilte Insulindosen nicht auf normale Werte herabzudrücken ist. Es empfiehlt sich aber über solche Gruppen von Kranken hinaus den Kreis der als schwer zu betrachtenden Fälle zu erweitern. Ich möchte daher vorschlagen von der schweren Form dann zu reden wenn der Insulinbedarf bei der Dauerbehandlung mehr als eine Einheit pro 1 kg Normalgewicht beträgt. Gewiß lassen sich gegen die Verwendung des bei Zuckerkranken oft verschiedenen zusammengesetzten Körpergewichts Bedenken geltend machen aber die Beziehung ist klar und einfach. Natürlich kann sie auch durch andere ersetzt werden oder es wird der Grenzwert des Insulinbedarfs höher oder niedriger angesetzt.

Dies hier vorgeschlagene Einteilungsprinzip hat wie alle derartigen Klassifizierungen Nachteile aber ich halte es für einen Vorteil daß dabei die Pathogenese und die gesamte Stoffwechsellaage und nicht einseitig ein einzelnes führendes Symptom zur Grundlage genommen wird und daß ferner den praktischen Bedürfnissen in sehr einfacher Weise Rechnung getragen wird.

Auch DOHAN u. LUKEs halten den Insulinbedarf für den zur Zeit besten Maßstab zur Einteilung und Beurteilung des D m. Der gleichen Ansicht sind auch JOSLYN u. seine Mitarb. in der neuesten Auflage ihrer Diabetes monographie (2) (1952). Von ihnen wird eine leichte Form der Erkrankung dann angenommen wenn bei 150 g Kh ohne Insulin oder 200 g Kh mit 10 E Insulin der Kh Stoffwechsel normalisiert ist eine mittelschwere bei einer Toleranz von 100 g Kh ohne Insulin und eine schwere bei Zuckerfreiheit unter 50 g ohne Insulin oder einem Insulinbedarf von 50 E und mehr bei Zuführen von 100 g Kh.

Die Charakterisierung der einzelnen Formen scheint mir etwas kompliziert und willkürlich aber das Prinzip ist natürlich das gleiche wie bei meinem Vorschlage.

Ob ein latenter D m manifest wird ist außerordentlich schwer vorauszusagen da eine solche Entwicklung von zu viel verschiedenen Faktoren abhängt. In erster Linie steht hier die Überernährung in zweiter Linie rangieren Infektionen und Traumen oder sonstige Krankheiten in dritter Linie eine allgemeine körperliche und seelische Überlastung des Gesamtorganismus.

Die leichte D m macht vor allem bei robusten und sonst gesunden Menschen oft keinerlei Beschwerden und Beeinträchtigungen der Leistungsfähigkeit.

Meist sind aber welche vorhanden und in den mittelschweren und schweren Fällen fehlen sie fast nie. Es sind vor allem 4 Symptome die sich nach JOSLYN u. Mitarb. an einem enorm großen Krankengut in folgender Häufigkeit einstellen: Polyurie in 73%, Polydipsie in 67%, Müdigkeit in 64%, Polyphagie in 45%. Von weiteren Erscheinungen seien erwähnt Hauterkrankungen in 31%, Gewichtsabnahme in 27% und Potenzstörungen beim Manne in etwa 20–25%. Selbst bei schweren Formen können sie ganz fehlen wie mir Beobachtungen an einem sehr kräftigen spanischen Infanterieoberst zeigten der trotz einer schweren Form der Erkrankung die nur zeitweise und meist unvollständig behandelt wurde keine nennenswerten Beschwerden hatte und viele Jahre vollen Frontdienst in mehreren Kriegen tat und sich dabei besonders auszeichnete. Selbst die zeitweise vorhandene Ketonurie war für ihn kein Handicap. Das ist allerdings eine besonders große Ausnahme denn gerade gegenüber diesem Symptome sind die meisten Kranken außerordentlich empfindlich und viele haben ein sicheres Gefühl dafür ob dieser Zustand bei ihnen vorliegt.

Das gleiche gilt auch für die Glykosurie und eine Blutzuckersteigerung in ganz leichten Fällen bei vegetativ labilen Menschen besonders Frauen. Trockene Lippen, Pruritus, Ekzeme, Kopfschmerz und Verstopfung sind ihnen einzige aber untrügliche Zeichen daß der Kh Stoffwechsel nicht in Ordnung ist.

Zu bedenken ist immer daß Hyperglykämien auch ohne Glykosurie besonders bei älteren Menschen vorkommen können (McCULLAGH u. Mitarb.).



Im allgemeinen verrät sich der *schwere Diabetes* klinisch durch das stürmische Einsetzen der Symptome wie Polydipsie, Polyphagie, Gewichtsabnahme und allgemeine Erschöpfung. Stoffwechselfathologisch ist schon das voll entwickelte Bild der schweren Zuckerkrankheit da, selbst wenn ancheinend nur wenige Tage oder Wochenseit den ersten Erscheinungen verflossen sind. In vielen Fällen war gleichwohl ein leichteres Vorstadium vorausgegangen, wenn es auch selten gefaßt werden kann. Besonders stürmische Vorlaufsformen sahen wir im Kriege und vorop hat sie mit Pecht auf die unerhörten Anforderungen des Krieges auf körperlichem und seelischem Gebiete zurückgeführt. Ebenso kann der kindliche Diabetes ancheinend von Anfang an sehr schwer verlaufen, aber auch hier ist oft mit Recht eingewandt worden, daß bei Kindern der Anfang ganz besonders leicht übersehen wird, da Kinder vor allem, wenn sie klein sind, wenig klagen, unklare Angaben machen und daß deshalb bei der Seltenheit der Erkrankung in diesen Jahren Harnuntersuchungen unterbleiben. Charakteristisch ist, daß die Stoffwechsellaage beim kindlichen Diabetes eine viel labilere ist. Es äußert sich das einmal darin, daß einerseits Komplikationen und Begleitkrankheiten, vor allem Infektionen und Magendarmstörungen, ganz anders deletär wirken als beim Erwachsenen, andererseits aber oft eine zeitweise ganz besonders gute Ansprechbarkeit auf die Behandlung selbst eine robust diätetische vorliegt. Diese letztere Tatsache darf aber nicht darüber hinwegtauschen, daß der kindliche Diabetes in der Regel viel ernster zu beurteilen ist als das Vorkommen schwerer Formen bei Erwachsenen. In der Zeit vor der Entdeckung des Insulins wurde für die schwere Form nur eine Lebensdauer von  $1\frac{1}{2}$ —2 Jahren (V. NOORDEN u. a.) geschätzt. Auch heute bleibt die ungünstigere Prognose bestehen, aber die Lebensdauer ist viellanger.

Charakteristisch für den schweren Diabetes ist nach der stoffwechselfathologischen Seite die Starke und Hartnäckigkeit der Acidose. Der Hauptteil der subjektiven Beschwerden solcher Kranker dürfte nicht so sehr auf die Zuckerverluste wie auf die Bildung und Anhaufung der Ketonkörper zurückzuführen sein. Dafür spricht die Tatsache, daß manche Kranke, besonders solche mit einem sehr empfindlichen Nervensystem, ganz unabhängig vom Fehlen oder von der Starke der Glykosurie in ihrem Gesamtfinden einen fast untrüglichen Indicator für Zunahme oder Abnahme der Acidose besitzen. Fast wichtiger noch als die Starke der Acidose ist für die Beurteilung ihre Beeinflußbarkeit durch die Therapie. Während in vielen Fällen bei einer relativ niedrigen Kohlenhydrattoleranz die Ketonurie schon verschwindet, bleibt sie in anderen in anscheinend weitgehender Unabhängigkeit von der Kohlenhydratbilanz bestehen und kann noch bei Werten von  $+100$ — $120$  g mit oder ohne Insulin deutlich ausgesprochen sein und zu weiterer starker Erhöhung von Kohlenhydrat oder Insulinzufuhr zwingen. Hier liegen zweifelloso individuelle Eigentümlichkeiten vor, die sich auch beim Nichtdiabetiker im Hunger und bei starker Unterernährung oft geltend machen. Auch das Alter spielt eine gewisse Rolle. Der kindliche Organismus reagiert auf eine Störung seines Kohlenhydratstoffwechsels rascher, starker und hartnäckiger mit einer Acidose als der Gesunde. Wenn eine hartnäckige Acidose soweit sie sich nicht nur auf Spuren von Aceton bezieht, immer als Zeichen eines schweren Diabetes anzusehen ist, so darf sie in ihrer Bedeutung hinsichtlich des weiteren Verlaufes nicht überbewertet werden. Zunächst gibt es zweifellos, zumal heute die Möglichkeit auch solche Acidosen zu beseitigen, oft gelingt das sogar schon, wenn auch manchmal nur vorübergehend, auf diätetischem Wege. Daher schließt nicht jede Ketonurie das Vorliegen einer leichten Form aus. Andererseits können wie viele frühere Beobachtungen zeigen, diätetisch irreparable Acetonurien viele Jahre bestehen, ohne daß die Krankheit ins Endstadium eintritt.

## Literatur

- ÅKEREN Acta med scand (Stockh) 6: 14 (1921)  
 CONN JOHNSTON and CONY Ann Int Med 4: 487 (1916) — CRASSOESIS M u P LOULI  
 KAKOS Hypertonie und Diabetes Dtsch Arch klin Med 19: 110 (1941)  
 DOHAN F C and F D W LUTHERS Endocrin 1: 30: 15 (1940)  
 JACOBS A u O FLOSSNER Nahrstoff und Nahrwertgehalt von Leben mitteln bearb  
 vom Statist. h n Reichsanstalt in Verbindung mit dem Reichsgesundheitsamt H 11 der  
 Ernährung Dre den Johann Ambrosius Barth 1943 — JIZO J L Diurnal (3 hour)  
 rhythm in diabetes mellitus I Diurnal variation in levels of glucose in blood and urine  
 Proc Amer Diab Assoc 9: 35 (1950)  
 KATZM G Über die prädiabetische Phase d = Zuckerkrankheit Dtsch med Wchr  
 1950 Nr 30: 1331  
 MABANOV G Prädiabetische Zustände Abh aus den Grenzgebieten der inneren Sekretion  
 H = Budapest Leipzig Novak 13: 7 — Mc CLELLAN and others J Amer Med 4: 50: 18  
 95 (1944)  
 PERCIAVAL Lancet 19: 6: 10  
 SCHALL Nahrung mit Tabellen 15 Aufl Leipzig Johann Ambrosius Barth 1940 —  
 STRICK E Erfahrungen einer Diabetikerberatungsstelle Med Welt 19: Nr 36

## β) Das Coma diabeticum

Wir sind heute theoretisch in der Lage durch eine geeignete diätetische und hormonale Behandlung bei jedem Diabetiker das Coma zu verhindern. Leider sieht es aber in der Praxis anders aus. Es ist sicher, daß unter der Insulintherapie die Häufigkeit des Coma bei normaler Ernährungslage und Insulinversorgung abgenommen hat. Anders und auffallend widerspruchsvoll liegen die Verhältnisse bei schlechter Ernährung und Insulinversorgung wie sie in Deutschland in den letzten Kriegs- und ersten Nachkriegsjahren vorlagen. Während die meisten Beobachter abgesehen von 1945 übereinstimmende Abnahme berichteten, befanden sich 1946 in der Leipziger Klinik (KUNICK und LONSTANU unter BÜNGER) 47% der eingelieferten Kranken im Coma. Gegenstände, die schwer zu deuten sind. — Ursache des Comas sind außer der Schwere der Erkrankung und den genannten Faktoren unzureichende Behandlung, Unzuverlässigkeit der Kranken in der Befolgung der ärztlichen Vorschriften, besonders hinsichtlich der Insulininjektionen und vor allem plötzliche Steigerungen des Insulinbedarfs durch Auftreten von Komplikationen, insbesondere von Infektionen. Die stoffwechselpathologische Seite des Comas wurde bereits besprochen (vgl. Kapitel Acidose S. 620). Das Coma ist die Steigerung der Acidose bis zur unmittelbaren Lebensbedrohung. Zu Vermeidung klinisch charakterisierter als schwere Vergiftung. Man unterscheidet dabei zweckmäßig, vor allem aus Gründen der Prognose, das Präcoma und das eigentliche Coma. Unterscheidungsmerkmal ist dabei das Verhalten des Bewußtseins. Im Präcoma ist es schon aus gesprochenen Vergiftungserscheinungen, aber das Bewußtsein ist noch erhalten, während das Coma selbst ganz der Bedeutung des griechischen Wortes (Koma = tiefer Schlaf) entsprechend gekennzeichnet ist durch die tiefste oft reaktionlose Benommenheit. Beiden gemeinsam ist die eigentümliche Veränderung der Atmung. Eine zunehmende Mattigkeit und Apathie bzw. Depression geht dem Präcoma oft voraus, doch können solche Prodrome auch ganz fehlen. Charakteristisch ist die dann eintretende, sich verstärkende und in ungünstigen Fällen bis ans Ende andauernde Atemstörung. Ganz unabhängig von körperlicher Arbeit, Herz- oder Lungenzustand schon in voller Ruhe vertieft und verlängert sich die Atmung. KUSSMAUL, der sie nach gewissen Vorläufern [Lit. bei KISSMAUL u. FALTA (2)] zuerst eingehend beschrieb und richtig deutete, nannte sie die große Atmung. Sie ist als Symptom für sich nicht pathognomonisch, nur für den Diabetiker, sondern lediglich der Ausdruck und die Folge abnormer Erregungen des Atemzentrums. Dabei ist es für den Effekt gleichgültig, wodurch diese ausgelöst werden. Fast alle Prozesse, die anatomisch oder funktionell die

vegetativen Zentren in Mitleidenschaft ziehen können sich so äußern. Das gilt für viele Vergiftungen, schwere Gefäßveränderungen, Zirkulationsstörungen und Blutungen, vereinzelt auch Tumoren in der Nachbarschaft des Atemzentrums. Weitere Komaformen sind das Coma hypoglycaemicum, uraemicum, hepaticum, anaemicum, carcinomatosum, hypochloeraemicum, infectiosum und bei schweren innersekretorischen Störungen. Der Obstgeruch des Atems klärt meist die Differentialdiagnose. aller in Betracht kommenden Zustände im Sinne des Coma diabeticum auf. Vereinzelt sind dann noch Verwechslungen mit starker Hungeracidose, die allen genannten Fällen sich superponieren kann, möglich, aber durch Harnuntersuchung natürlich sofort aufzuklären.

Zur Differentialdiagnose in zweifelhaften Fällen hat HLEEBOERG ein anscheinend recht zweckmäßiges Schnellverfahren beschrieben.

Das Blut wird mit Trichloressigsäure entweißt und das Filtrat zur weiteren Untersuchung benutzt. Bei Coma uraemicum sieht dieses oft fleischfarben aus und riecht etwas säkulent. Beim Erhitzen mit konz. Salpetersäure tritt eine starke Gelbfärbung (Xanthoproteinreaktion) auf. Beim diabetischen Coma färbt sich das Filtrat beim Kochen mit verd. Kali oder Natrium lange gelbbraun und riecht nach Caramel. Beim hypoglykämischen Coma fehlen diese Erscheinungen. Beim hepatischen Koma besteht auch meist eine starke Xanthoproteinreaktion. Es ist aber geruchlos und zeigt keine ausgesprochene Caramelisierung.

Eine absolute Zuverlässigkeit besitzen diese Proben natürlich nicht, aber sie sind zur raschen Orientierung manchmal brauchbar.

Große Schwierigkeiten kann selbst bei einem nachgewiesenen Diabetiker die Differentialdiagnose bereiten, wenn der Urin keine Ketonkörper enthält, wie BRIGGS sowie CHOUSSAT u. Mitarb. es beschrieben haben, denn nicht jeder komaartige Zustand bei einem Diabetiker braucht entweder ein diabetisches oder ein hypoglykämisches Koma zu sein.

Acetonkörper können ganz vereinzelt im Prakoma fehlen, fast niemals aber der Zucker. Jedes Prakoma, in dem nicht therapeutisch vor allem mit genügenden Insulindosen eingegriffen wird, geht unweigerlich ins echte, eigentliche Koma über. Nur durch Hunger und ganz große Alkalidosen gelang es früher vereinzelt einmal, die Schicksal abzuwenden. Der Zeitraum zwischen dem ersten Auftreten der KUSSMAULSchen Atmung und Beginn der Bewußtlosigkeit ist sehr verschieden lang, er kann nur wenige Stunden bis zu mehreren Tagen umfassen, je nachdem die Alkalireserve rascher oder langsamer sinkt. Das gleiche gilt für die Bewußtseinsstörung. Manche Kranke stürzen fast wie bei einer Narkose ins tiefe Koma hinein, meist werden aber die einzelnen Stadien der Bewußtseinsstörung bis zur völligen Reaktionslosigkeit durchschritten. Außer diesen Bewußtseinsstörungen ist das Nachlassen des Gewebsturgors für den Endzustand des Diabetes charakteristisch. Am besten lassen sich diese Erscheinungen am Auge nachweisen. Die Augäpfel werden hypotonisch, wie KRAUSE 1904 feststellte und zwar offenbar in fast jedem Falle (KRAUSE, HEINE, HEPTEL, EHRMANN u. ESSER, KOCHMAN u. ROMER, ED. GRAFE, ELSCHNIG u. a.). Ist bei ED. GRAFE u. FALTA) Gewöhnlich ist das schon für die einfache Druckprüfung nachweisbar, mit feineren Proben ist die Turgescenzabnahme oft schon im Prakoma zu finden. Diese Erscheinung ist differentialdiagnostisch von besonderer Bedeutung, da alle anderen Arten von Koma sie vermissen lassen (KRAUSE u. HEPTEL), nur die Hypoglykämie kann nach unseren Beobachtungen manchmal eine Ausnahme machen.

Der Mechanismus dieses Vorganges im einzelnen ist noch ungeklärt. Es handelt sich offenbar um ein kolloidchemisches Phänomen, bei dem es durch Wasserabwanderung zu einer Glaskörperentquellung kommt (ED. GRAFE).

Auf neurologischem Gebiete ist im Koma die Bewußtlosigkeit gewöhnlich das einzigste Symptom. Manchmal finden sich aber auch Reflexanomalien (besonders

*Bab nsk* und geste gerte Patellarreflexe) und Zuckungen Häufiger = und *Leuko cythosen* mit L nksverschiebung mit Werten bis zu 9° 000 (JOSLIN u Mitarb) was den me st unbegründeten Verdacht von e trgen Komplikatio en nahelegen kann

Im Anfang bestehen manchmal egenartige *abdom nale* Beschwerden die d fferent ald agnost sche Schwier gkeiten machen können Wenn s e a ch schon den älteren K h n l e r n wie z B KUSSMAUL (1874) und SAUYN (S 979 (dort auch d e ältere Lt )) bekannt waren so s n d s e doch erst in neuerer Ze t e n g e l e n d stud ert worden (vgl vor allem d e monographische Darstellung von BERVING)

Ge vol nl ch bestehen nur e = ge vi ses Druck und Vollegefühl in Leib besonders n der Magengege d manchmal mit Erbrechen oder Dur hfällen Es kann aber auch in seltenen Fällen zu ausgesprochenen manchmal sogar kolikartigen Sch ner zen in der Oberbauchgegend mit Bauchdeckenspannung klein m P l e und s ner deutlichen Fac es abdom nals kommen wodurch der Verdacht einer Per ton t s oder anderer ernster abdominaler Proze se ent teht d e durch die oft gle cl ze t g bestel nde Leukocythose mit L nksverschiebung noch verstärkt wird BOGER u WENDT haben d e en Zustand als Pseudoper ton t s d abet c z boze cl net Auch BEERDWOOD fand d esen Symptomenkomplex n 71° s e ner prahomatosen oder komato en D abet ker e ne so hohe Zahl die nur zustand kommen kann enn auch d e lechte ten Beschwerden mit e ngerechnet werden Bei j gendlichen Krank n soll er häufiger se als bei älteren (HEINKELE)

Auel d e Cl ruren deren Hando manchmal solche Kranke zuerst geraten haben s ch mit solchen Fällen beschäft gt (HERMANN u JACOBI USADEL A W FISCHER CRFELIUS BEAWOOD u a [Lt bei BERVING])

Er kann zu Verwechslungen mit Ulcus Cholc th a s Cholecystit s Pan creat t s Append c t s Hon Neprol th t s s komn en d e sogar zu Laparotom en f hren E ne sehr e drucksvolle egen Beobachtung s als Be spel m tgeteilt

10 kan ein Kranker mit d e typ hen Anamn e ein s Ulc Pylo zu einem Ch urgen Do P n ge ein ersu hun er ab au l e ne ho grad e Pyloru enose Erst während der Vorb re un zur Operat on w rde d r Urin untersu ht der überras enderwe s große Men p nvo Z h rund Ace onen h t vonden der Kr nkean eb l n h t wuß e Ma hden la u ein b unden spl er sah war er bere ts tef komato und h lonn s hn mit 300 F In ul n e furd m ge Z tenorme Do n tmeirr en

Vor alle = BERVING (unter BERO) hat d esen e ge rt en Symptomenkomplex a ch rontgenolo ch e n g e l e n d unt r uelt Er fan l be 13 = T auch autopt ch unt r elten Kranken l e r Art 11 n al e ne au ge proelene Mage ekta d e er auf e ne zentrale Va g u s l a n g z u r u c k f u l r t e la x p e r m e t t e l l e Va g u s l l n n g z u den gleichen Bilder i f u h r t (I L E E K O E N N P C N E)

In gen Fall n l e s t a n d o p e r a t v u n d a t o p t l e n e I a n k r e a e r k r a n k u n g (W A Y L E D V A G E L I B E R V I N G u a [L t l e i B E R V I N G])

Grob re anatom che Veranderu g s n d i n C o n a d i a b e t c u m r e l t v s e h r l t e W r f a n d e n s e u n t e r K o m p l e k t o n e n z u r 3 m a l

W r d b e l e r l e u d o p e r t o n t s d a b t e a s o f o r t e n e e n e r g s e l e k o m a t l e r a p e e g e l e t e v r e l w n d e l e S y m p t o m e s a t d e r L e u k o c y t o s o g e w o h n l l i e n g n S t u n l e n I t d a s n i c h t d e r F a l l s o s t e n e L a p a r o t o m e m e s t i e l t z u n e l e v e l d a f t i n e r e n e c l e o r g a n s c h e K r a k h e t i m A b d o n e n v o r l g t

E A G l e r n t r u g = l i m K n v o r a l l e m b e i ä l t e r e n L e u t e a u e l o l n e b e l t e n d e H i r z e r k r a n k u n g b e t r e b e n w o r d e n (F A U L K N E R H A M I L T O N u D I L L O N D I E R J O L I N u a) M e s t l a n d e l t e s s c h i n e n D e p r e s s o i d e s

**ST Stucks** Verlängerung von QT und Veränderungen der T-Zacke. Sofern solche Veränderungen nicht schon vorher bestanden haben, verschwinden sie gewöhnlich rasch nach Beseitigung des Koma.

Ist im Koma einmal die völlige Reaktionslosigkeit da, so steht der Tod vor der Tür. Gelingt es nicht, doch noch in diesem Stadium die Erscheinungen reversibel zu machen, so dauert das Leben nur noch Stunden. Nun beginnt auch bemerkbar am kleinen frequenten Pulse der Kreislauf zu versagen, oft nach dem Minutenvolumen des Herzens geschätzt ganz akut (LAUTER u. BAUMANN). Die Atmung wird rasch und oberflächlich, die Körpertemperatur sinkt ab, um dann ante finem meist zu hyperpyretischen Werten wieder anzusteigen, ein terminales Zeichen für die Schädigung auch der wärmeregulierenden Apparate. In diesem Endabschnitt vermag auch stärkste Massierung von Insulin und Herzmitteln nur noch ganz ausnahmsweise den Tod abzuwehren. Niemals sah ich das Gelingen, wenn bereits der primäre Fieberanstieg eingesetzt.

Nicht immer nimmt der nicht hormonal behandelte Diabetes im Endstadium diesen gleichen charakteristischen Verlauf. Es gibt vereinzelt auch Fälle, in denen die große Atmung ganz und die Benommenheit bis fast zuletzt fehlen kann. Schon FRERICHS hat sie gesehen und beschrieben und wohl mit Recht vom echten Koma abgetrennt. Schwere kardiovaskuläre Erscheinungen mit Blutdrucksenkungen und Kollapsen stehen im Vordergrund, während die Ketonurie nur angedeutet ist oder sogar vereinzelt ganz fehlen kann. Daraus darf allerdings nicht geschlossen werden, daß überhaupt keine Acidose bestanden hat, denn im Koma, zumal wenn der Kreislauf darniederliegt, können die Nieren so schwer geschädigt sein, daß sie zu einer Sperre für die Ketonkörper kommen kann. Meines Wissens ist in keinem durch den Diabetes selbst hervorgerufenen Todesfall dieser Krankheit die Acidose bzw. eine gewaltig erhöhte Ketonämie vermißt worden. Vielleicht besteht in den geschilderten Fällen aus unbekannten Gründen eine größere Empfindlichkeit der zentralen Regulationsapparate für die Kreislauforgane wie für das Atemzentrum und die Teile des Gehirns, an deren Intaktheit das normale Bewußtsein geknüpft ist. Dieser Kollapstod der Diabetiker ist in den Kriegsjahren und den ersten Nachkriegsjahren aus völlig unbekannten Gründen besonders oft beobachtet worden, in den letzten Jahren damals besonders nach dem ersten Weltkrieg sogar anscheinend die Regel gewesen.

Die Prognose des Koma ist durch das Insulin heute so grundlegend geändert, daß dieser Ausgang kaum noch als der Endzustand der Krankheit betrachtet werden kann. Dafür seien an dieser Stelle nur 2 Zahlen mitgeteilt, im übrigen wird auf das Kapitel Prognose verwiesen. Nach der großen Mortalitätsstatistik über 8384 Todesfälle von JOSLIN u. Mitarb. (1946 S. 229) starben in den Jahren 1898 bis 1914 63,8% der Diabetiker im Koma, dagegen 1944—1946 nur 3,1%, 1945 nur 1,5%, und in den letzten Jahren ist diese Zahl noch weiter unterschritten worden. Weiteres Zahlenmaterial vgl. Kapitel Prognose.

## Literatur

### I Zusammenfassende Darstellungen (ZII)

- BERTRAM F. Pathogenese und Prognose des Coma diabeticum. *Erg. inn. Med.* 43: 38 (1932). — BLOCH J. Das Coma diabeticum. In: R. BOLLER, Diabetes mellitus (Z) S. 72, 1950. — BOLLER R. Das diabetische Coma. In: P. BOLLER, Diabetes mellitus (Z) S. 313, 1950.
- ROOT H. F. Diabetic coma. In: E. P. JOSLIN u. Mitarb. Treatment of diabetes mellitus (Z) 9. Aufl. S. 341, 1952. — ROOT H. F. and F. G. BRIGHAM. Diabetic coma in the medical clinics of North America. Philadelphia 1947. — ROOT H. F. and A. MARBLE. Diabetic coma. In: JOSLIN u. Mitarb. Treatment of diabetes mellitus 8. Aufl. (Z) S. 490, 1946.

## II Einzelarbeiten

BEARWOOD J Amer Med Assoc 100 1168 (1935) — BERTINO H Die Bauchsymptomatologie des diabetischen Komas *Exp inn Med* 5 98 (1939) — BOGER u WENDT *Med Klin* 1933 1 03 — BRIGGS P II *Labor Clin* 31 1244 (1946) — CHOUSSAT S and J LEBON *Alg med* 60 444 (1941)

DILLON and DYER *Ann Int Med* 11 60 (1937)

FAULENER and HAMILTON Amer Heart J 9 691 (1933) — FRENCHS Über den Diabetes Berlin 1834

GRAPE ED Erkrankungen der Augen In C v NOORDEN u S ISAAC (Z) S 319 1927

HEINE Krankheiten des Auges im Zusammenhang mit der inneren Medizin und Kinderheilkunde Berlin Springer 1906 — Dtsch med Ws hr 1930 398 — HEINEKE *Med Klin* 1937 15 — HENRYMAN J Diabetic acidosis without ketonuria *Lancet* 1939 37

JOSLYN E P J Med Res 8 306 (1901) — Diabetes New England J med 279 437 (1948)

KIFF *Dtsch Arch Klin Med* 129 275 (1919) — KJEEBERG A simple and quick blood test for distinction between different forms of coma J Palest Jew Med Assoc 31 1 (1948) — LUNICK B u W FORSTMAN Kom erkrankungen bei Diabetes mellitus in der Nachkriegszeit *Dtsch Z Verdgs usw Arch* 10 25 (1950) — KOVNECKE 7 exper Med 98 285 (1929) — KRAUSE *Verh 21 Kongr für Inn Med Verh* S 439 1904 — KUSSMAUL *Dtsch Arch Klin Med* 14 1 (1874)

LAUTER u BAUMANN *Dtsch Arch Klin Med* 129 65 (1928)

ROOT H F and BLOOR Amer Rev Tbc 39 714 (19 9) — ROOT H F J Amer Med 1 50 1 7 u 7 (1945)

WARFIELD J Amer Med Assoc 89 64 (1923) — WARWING LARSEN A Act med scand (Stockh) 136 Suppl 34 3 6 (1940)

### b) Komplikationen und Begleitkrankheiten

Der Verlauf eines Diabetes ist außerordentlich häufig kompliziert durch Veränderungen die z T mit dem Diabetes selbst zusammenhängen z T als Begleitkrankheiten sich hinzugesellen Es ist das bei einer Krankheit in der ganz generell in allen Geweben die Verarbeitung des wichtigsten Nahrungstoffes des Fuel of life wie ihn MACLEOD genannt hat in mehr oder weniger schwerer Weise gestört ist leicht erklärlich Ein Teil der Schädigungen mag auch durch die Hyperglykämie bedingt sein die überall im Körper sich auswirkt Tatsächlich gibt es außer den akuten und chronischen Infekten kaum eine Krankheit mit einer so reichen und vielseitigen Symptomatologie Die herabgesetzte Vitalität leistet der Entwicklung anderer Krankheiten Vorschub und die e wieder können das Grundleiden in schwerster Weise beeinflussen Komplikationen und Begleitkrankheiten sind darum von besonderer Bedeutung weil sie heute in 95—98 die Todesursache der Zucl erkranken sind

Unter Komplikationen verstehen wir Krankheiten die entweder durch den D m bedingt oder wenigstens maßgebend durch ihn beeinflusst werden unter Begleitkrankheiten solche die mehr oder weniger zufällig von innen oder außen an ihn herantreten

### a) Infektionskrankheiten

Neben den bosartigen Tumoren sind die Infektionskrankheiten die gefährlichsten Begleitenden des D m Nach der großen Statistik über 8394 von JOSLYN u Mitarb (1946) sterben 74—13 6% der Zuckerkranken an akuten und 24—41 9% an chronischen Infekten (Tuberkulose) Nach der letzten großen Statistik über 12281 Todesfälle (1952) der gleichen Autoren waren die Zahlen für Todesfälle durch akute Infektionen 60 (1944—1951) —13 6% für Tuberkulose 19 (1944—1951) —4 9%

Auch die Morbidität nach sind beide weit aus die wichtigsten Begleitkrankheiten

Die Hauptursache dafür sind die zweifellos größere Infektneigung und herabgesetzte Resistenz der Zuckerkranken gegenüber Infekten Der diabetische

# Die Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels

Organismus reagiert darauf meist mit einer Verschlechterung seines Kohlenstoffwechsels. Das ist ohne weiteres verständlich, da wir wissen, daß schon beim Gekochten durch Infektionen besonders akute oft der Kohlenstoff Umsatz leidet. WILLIAMS und DICK fanden bei 41% ihrer Kranken mit akuten Infektionskrankheiten eine Glykoseurie am häufigsten bei Influenza. Bei Blutzuckerbestimmungen oder Belastungsproben kommen noch höhere Werte heraus. Selbst ein harmloser Schnupfen kann in mittelschweren und schweren Fällen die Stoffwechsellaage erheblich verschlechtern. Meist sind diese Störungen vorübergehender Art, aber sie können auch dauernd den Insulinbedarf steigern. Von der wichtigen Rolle der Infektionen bei der Manifestation eines Diabetes war schon im Kapitel Ätiologie S. 580 die Rede. Unter den akuten Infekten steht zwar nicht an Häufigkeit Spitze der Infektionen, die Diabetiker an erster Stelle. Nach JOSLYN u. MITCHELL starben 42-77% in weitem Abstand daran, wobei die niedrigste Zahl für die Jahre 1944-1948 gilt. Auch beim Gesunden den Kohlenstoffwechsel mit am wenigsten alteriert. Nicht in jedem Falle einer schweren Pneumonie kommt es zu einer Verschlimmerung, nicht einmal bei schweren Diabetikern. Es kann sogar wie ich es einmal als größte Rarität sich der gegenteilige Effekt eintreten.

Eine Kranke mit sehr schwerem festsitzendem Diabetes erkrankte an einer Bronchopneumonie mit länger dauernden hohen Temperaturen. Wir fürchteten schon, sie zu verlieren, aber überraschenderweise kam es zu einer eklatanten Besserung der Stoffwechsellaage, indem 100 g Kohlenstoff sogar ohne Insulin toleriert wurden. Einen ähnlichen Fall beschrieb UNGER (Zit.), allerdings war dieser nur mittelschwer und nicht insulinresistent.

Es ist schwer zu sagen, warum die Infektwirkung bei den einzelnen Zuckerkranken so verschieden sich auswirkt. Im ganzen ist die Reaktion um so ungünstiger, je schwerer beide Krankheiten sind. Auch das Fieber spielt eine Rolle, aber nur eine sekundäre, da auch fieberlose Infekte wie ein leichter Schnupfen das Grundleiden verschlimmern können. Zweifellos wird ein konstitutionelles Einfließen mit ebenso wie beim Fieber Kranke mit labilem Nervensystem besonders Frauen reagieren im allgemeinen ungünstiger, nicht nur auf Infekte, sondern überhaupt auf exogene Faktoren als robuste Männer, die oft gar keine Einwirkung aufweisen.

Bei den selteneren günstigen Effekten muß man wohl annehmen, daß die Störungen der Verbrennungen durch den Infekt ähnlich wie bei der Muskelerkrankung als Regel auch den Zuckermetabolismus vermehren. Wodurch ist nun die herabgesetzte Resistenz und die meist verschlechterte Abwehr des diabetischen Organismus bedingt?

Zunächst dachte man an eine Begünstigung des Bakterienwachstums durch den erhöhten Blutzucker, aber schon D. HALLIDAY (unter VORAWITZ) zeigte, daß keine Differenzen zwischen Normalserum und Diabetikerserum vorliegen. Auch BAYES und JONES leugnen den Einfluß der Hyperglykämie auf Entstehung und Ablauf von Infektionen bei Zuckerkranken.

Trotzdem scheint der erhöhte Blutzucker eine Rolle zu spielen. BUCHHEIM und KARLINSKI u. a. fanden, daß bei künstlich hyperglykämisch gemachten Tieren Infektionen leichter angehen und schwerer verlaufen als bei den nicht vorbehandelten Kontrollen. Im Komplementgehalt des Agglutininbldung be stehen anscheinend keine Differenzen gegenüber der Norm (HORSTER dort auch eingehende Lit.). Hinsichtlich des Komplementes ist das allerdings von BAYER und FÖRSTER, hinsichtlich der Typhusagglutinine von VON und REINHARDT sowie RICHARDSON bestritten worden. Die Serumbactericidie ist beim unbehandelten Leichten und

beim schweren D m meist herabgezogen oder ganz aufgehoben (RICHARDSON und KNOLLE) Die diabetischen Leukocyten phagocytieren schlechter als die normalen (HORSTER, KESTERMANN und VOIGT) Auch beim pankreasdiabetischen Hund läßt sich das für Staphylokokken nachweisen (HORSTER) Der opsonische Index ist meist erniedrigt (KESTERMAN und VOIGT u a)

Die schlechte Phagocytose der diabetischen Leukocyten spricht für deren Minderwertigkeit wobei es unklar ist wodurch sie bedingt ist Jedenfalls aber erklärt sie auch zu ihrem Teil die leichtere Entstehung und den schwereren Verlauf von Infektionen bei Zuckerkranken

Auf die Bekämpfung der Infektionskrankheiten kann hier nicht näher eingegangen werden Dank der Sulfonamiden und der anderen modernen Antibiotica können wir den Kranken heute weit mehr helfen als noch vor 30 Jahren und manches Leben erhalten das sonst verloren wäre

Unter den *chronischen Infektionskrankheiten* steht die *Tuberkulose* an Häufigkeit und Bedeutung weitaus an erster Stelle [Neueste zusammenfassende Darstellungen bei ROOT (1946) und GRAFE (Z) (1948)] In den Jahren 1937—1946 fielen von den Patienten von JOSLIN u Mitarb 25% der Diabetiker dieser Begleitkrankheit zum Opfer Mit dem Siegeszuge der modernen Chemotherapie der Tuberkulose dürfte diese Zahl wahrscheinlich eine erhebliche Abnahme erfahren haben aber große umfassende Statistiken gerade über die neuesten Mittel liegen meines Wissens bisher noch nicht vor

Vergleicht man die niedrige Zahl von 25% mit dem Prozentsatz von 55% wie er sich aus der Gesamtsterblichkeit im Altreich 1938 (unter 800000 Todesfällen 42400 Tuberkulose) ergibt so muß man daraus schließen daß die Todesquote an der Kombinationskrankheit anscheinend nicht höher ist als in der Gesamtstodesstatistik

Das geht auch aus einer Sektionsmaterialvergleichen von POOT hervor Bei 51705 Autopsien von Nichtdiabetikern wurde in 229% bei 1121 Sektionen von Zuckerkranken in 284% eine aktive Tuberkulose gefunden Die Ungleichheit des Zahlenmaterials das im ersten Falle um fast 50fach größer ist als im zweiten gestattet wohl nur sehr bedingt Schlüsse Zu würdigen ist folgendes von POOT aus diesen Zahlen daß die Tuberkulose 2—3 mal häufiger als erwartet bei Zuckerkranken vorkommt weil 2 Krankheiten in ihrer Kombination an sich seltener seien als jede für sich allein Wie weit diese Schlußfolgerung nach der Wahrscheinlichkeitsrechnung berechtigt ist entzieht sich meiner Beurteilung

Hinsichtlich der *Morbidität* haben PFAFFENBERG und PICKMANN (1944) für den deutschen Raum eine allgemeine Tuberkuloserkrankungsziffer von 225% der Gesamtbevölkerung gegenüber 58% der Diabetiker berechnet Das sind Verhältniszahlen die mit den Pootschen Mortalitätsziffern gut übereinstimmen

Trotz der auffälligen Differenz der statistischen Angaben möchte ich doch glauben daß der Diabetiker vermehrt zu aktiver Tuberkulose neigt Für pankreasdiabetische Hunde ist das durch STERNBACH u Mitarb experimentell bewiesen

Die Kombination Diabetes und Tuberkulose ist schon seit AVICENNA (980—1027) bekannt

Die Tuberkulose galt früher sogar als regelmäßige Begleitkrankheit des D m [Phthisis diabetica von NICOLAS GUFUDEVILLE zit bei BOLLER (7) und BOLCHARDAT zit bei ROOT (7)]

Die Häufigkeit des Zusammentreffens beider Leiden hängt sehr erheblich vom sozialen Milieu ab wie vor allem das große Zahlenmaterial von C V NOORDEN und 1946 zeigen Während in der III Klasse 101% der Diabetiker tuberkulös waren betrug die entsprechende Zahl für die Privatpatienten nur 5 Für



Die Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels

Wie gibt C v NOORDEY sogar 27% bei III Klassekranken an Juden scheint besonders gefährdet C v NOORDEY rechnet für seine israelitische Klientel sogar mit 60%

Um einen Überblick über die Häufigkeit des Vorkommens von Tuberkulose bei D m zu gewinnen sind in Tab 86 die wichtigsten Statistiken soweit sie mindestens 400 klinische Fälle oder 100 Sektionen umfassen zusammengestellt

Tabelle 86 Häufigkeit der Kombination Diabetes und Tuberkulose  
I Klinische Statistik (seit der Einführung der Insulinbehandlung)

Autoren	Anzahl der Diabetiker (Sektionen)	Tuberkulose Diabetiker		Bemerkungen
		Anzahl	Prozent	
V NOORDEY u ISAAC (1927)	—	—	65 151 2,0	Privatklinik Frankfurt a M allg Abteilung Frankfurt a M Wien (Material zum Teil aus d Vormusulinzeit)
ROSENBERG u WOLF (1927)	1000	40	40	zum Teil wohl auch Kranke aus der Vormusulinzeit
MERPH u MOYON (1931)	82	40	48	landl Bevölkerung von Wisconsin
FITZ (1930)	1526	30	23	amerikanische Statistik
BANYAI (1930)	8520	2	26	amerikanische Sammelstatistik
LORENZET	801	30	55	dänische Statistik
DELJANNIS PFTASSIS BOL- LER (1932—1934)	1441	116	80	Material aus Wien
WENDEL u PECHT (1931)	1073	43	402	Material von Detroit u Michigan
WILDER u IDAMS (1929)	1000	10	10	amerikanische Statistik
PILGERSDORFER (1938)	1203	71	58	Wiener Material
KENNEDY	2300	41	164	amerikanische Statistik
ROOT u BLOOR (1939)	15072	364	243	Material der Joslin'schen Klinik in Boston
BENNETT u KSTERMANN (1939)	8,2	30	24	Material der Marburger Klinik
GRAFE u v LILIAN WURZ- burger Klinik (1942)	2000	68	330	Material der Würzburger Klinik (1926—1941)
JOSLIN's Material (s ROOT u DICKSON 1939)	32148	886	28	New Deaconess Hospital u G Baker Klinik (1898—1901)
S DILLO u a (1903)	3167	261	84 davon 6 aktiv	Material aus 22 Diabetiker kli- niken und von 90 Privatarzten (Vergleichsmaterial 71767 nicht diabetischer Industriearbeiter mit 43% Tbc)
REINWEIN BARTELHEIMER (1903)	1221	112	92 60 davon 35 aktiv	Mediz Klinik Kiel 1910—1920 Hamburg Langenborn und Hamburg Harburg
C KRETH (1901)	600	—	3	Zagreb (Jugoslawien)
V VREHOAC (1902)	2000	—	51	Tod durch Tuberkulose
JOSLIN (1937)	(3573)	183	49	Tod durch Tuberkulose
davon 1898—1922	(1160)	57	2	
davon 1923—1935	(2415)	126	94 (66)	
PFÄFFENBERG u RICKMANN (1944)	700	—	148	Tbc Heilstätte Rathmannsdorf Jerusalem
WATT u RAOWER (1947)	1353	—	20	französisches Material (Toulouse)
DARY u MISTAR (1900)	1000	20	20	
Vormusulinära im Durchschnitt			30—50 (20—60)	

Tab. I c 8' (Fortsetzung)  
II Sekundärstatistik (zum Teil aus älterer Zeit)

A u t o r	Anz a h l D i s k u s s i o n e n S k	T u b e r k u l o s e D i s k u s s i o n e n		F u n k t i o n
		A n z a h l	%	
LUBARSCH u PICK	(164)	40	0	33 Fälle kavernös 7 Fälle produktiv Höchstal der Fülle Paria enisches Material Tod durch Tuberkulose
M LABBÉ (1930)	(400)	—	13	
JYON (1930)	(1.0)	11	73	
WARREN (1930)	(83)	19	46	
WARREN (1938)	(57)	17	39	
PAGEL u HEYKE (193 )	(101)	9	90 84	Material des Pathologischen In- stituts Berlin aus den Jahren 1914—1917 (davon 15 fortschre- tende 13 nicht fortschreitende Tuberkulosen) Finnland
VAPTIAINEN (1934)	(166) (Nicht d ab 166) (1914)	46 (Nicht tbc)	97 77	
E T BELL (190 )	(1914)		37	Pathologisches Institut der Un- versität Minnesota indische Sekundärstatistik
NEOCI u POY (1944)	(189 )		33	
B BERGER u F ZULEGER (191 )		171	56	Weniger Großtuberkulose 1 1945—1950

Weiteres statistisches Material findet sich bei PRAFFENBERG und RICKMAN sowie SCHLACK und PRAFFENBERG (1950).

Die in der klinischen Statistik angeführten Prozentzahlen schwanken wenn man von den hohen Werten von C. v. NOORDEN und ISAAC absieht, die zum größten Teil noch aus der Vorinsulärausgang stammen in den letzten Grenzen von 10—94%. Bei der letzten Zahl ist allerdings zu bedenken, daß auch die ausgeheilten Tuberkulosen mitgerechnet wurden. Nur 66% waren behandlungsbedürftig. Der Durchschnitt des ganzen angeführten Zahlenmaterials für die aktive Tuberkulose liegt bei etwa 4%. So groß also dürfte etwa die Wahrscheinlichkeit für einen Zuckerkranken sein, eine Tuberkulose zu bekommen.

Noch größer ist die Streuung der Zahlen in den Sekundärstatistiken (zwischen 46 und 27%). So ist wohl im wesentlichen dadurch bedingt, daß ein Teil der Autoren wie JOSLIN, WARREN und LYON [Lat. bei POOR (Z)] nur die Fälle gerechnet haben, in denen die Zuckerkranken an Tuberkulose starben, die anderen Autoren dagegen tuberkulöse Herde ganz unabhängig von der eigentlichen Todesursache. Im ersteren Falle sind die Zahlen mit 46—73% niedriger und nicht wesentlich höher als in den klinischen Fällen. Im letzten mit 23,5—27%, mehrfach höher. In fast allen Statistiken stammt ein wechselnder Teil des Sekundärmaterials aus der Vorinsulärausgang.

Anders sehen die Statistiken aus, wenn sie von der Seite der Tuberkulose aufgestellt werden, die also verzeichnen, wie oft Tuberkulose an Diabetikern erkrankt. Die Zahl liegt hier mit 0,3—0,8% viel niedriger. Unter 281 Pathologen von MÜLLER (unter ULFIC) in der Heilstätte Osthavelland hatten nur 1% eine Zuckerkrankheit von 1138 von GLOVE (London) 14%. Weiteres Zahlenmaterial in der Monographie von GRAFE (1949).

Im allgemeinen ist das Zusammentreffen von Tbc und Diabetis prognostisch sehr ungünstig, doch gibt es auch seltene Fälle, in denen eine sekundär auftretende Tbc einen Diabetiker erheblich bessert.



Auf den Verlauf der Lungentuberkulose bei Zuckerkranken im einzelnen kann hier nicht näher eingegangen werden (vgl. darüber die zusammenfassenden neuen Darstellungen von PFAFFENBERG VIETH REPKÉ und BURCKHARDT). Er ist im allgemeinen der gleiche wie ohne die diabetische Komplikation, doch seien ein paar Besonderheiten erwähnt, die zum Teil für die Diabetikerphthise charakteristisch sind. Bei den Formen der Tbc ist festzustellen, daß die exsudativen mit 50–60% überwiegen und damit einen weit höheren Prozentsatz aufweisen als er bei nicht diabetischen Kranken angetroffen wird [Tabelle bei E. GRAFE (2)]. Dafür sind die Fibrosen und die Frühinfiltrate seltener. SOSMAN und STEIDEL beschrieben eine besondere Diabetikerphthise, die dadurch charakterisiert ist, daß Herde meist exsudativer Natur in den Mittelfeldern perihilar oder zentral entstehen und die Spitzen freilassen. Meist bestehen hohe Temperaturen und nur ein geringfügiger physikalischer Befund. Die Prognose ist meist ungünstig. Während SOSMAN und STEIDEL diese Sonderform in fast der Hälfte ihrer Fälle (unter 45 21 mal) beobachteten, kamen die meisten anderen Untersucher zu wesentlich niedrigeren Zahlen. In dem Wiener Großstadtmateriel von BOLLER und PILGERs DORFER waren es 15,5–18,3% in meinem eigenen Krankengut nur 5,7%. Man kann darüber streiten, ob es berechtigt ist, bei diesen Befunden von einer Sonderform der Diabetikerphthise zu sprechen. Tatsächlich handelt es sich nur um gewöhnliche exsudative Prozesse an ungewöhnlicher Stelle. Sie kommen dort auch bei Nichtzuckerkranken vor, sind aber hier relativ selten.

Es ist vorläufig noch unklar, warum die Lokalisation bei Diabetikern gerade in dieser Stelle so viel häufiger als in der Norm erfolgt, zumal Hiluslymphdrüsen-schwellungen und ältere Lungenparenchymherde fast immer fehlen. Vermutlich handelt es sich um exogene Neuinfectionen, aber es bleibt noch dunkel, warum sie gerade an dieser Stelle sich etablieren.

Abweichungen von der Nichtdiabetikertuberkulose liegen auch insofern vor, als gewisse Komplikationen wie exsudative Pleuritis, Peritonitis, Darmtuberkulose und Larynxbeteiligung bei Zuckerkranken seltener sind. Es gilt das nicht nur für die Kranken aus der Voruntersuchung, die meist im Komastarben, ehe es zu den genannten Komplikationen kam, sondern auch für unsere eigenen 63 Fälle, die ausreichend mit Insulin behandelt wurden und mit ihrem Lungenleiden meist bis in das Endstadium vorrückten.

Hinsichtlich der Larynxkomplikationen gehen die Angaben erheblich auseinander. Während WASSMANN sie bei 18% seiner Kranken sah, gibt FALTA nur 1% an. Bei 15 Sektionen eigener Kranken wurden sie in 2 Fällen beobachtet.

Über die Beziehungen der Schwere der Zuckerkrankheit zur Form und Schwere der Tuberkulose, gibt folgende Tab. 87 von M. MÜLLER Auskunft.

Tabelle 87. Beziehungen zwischen Form und Schwere von Tuberkulose und Diabetes (M. MÜLLER)

	Ges. Z. M.	Leb. 11 Diabet.	Mittelschwer Diabet.	h. Diabet.
Exsudative Tbc	2	2 = 21%	14 = 43,7	11 = 34,5
Exsudativ produktive Tbc	4	13 = 10%	13 = 46,4	12 = 4,9
Exsudit. prod. cirrh. Tbc		7 = 31,8	9 = 40,9	6 = 27,3
Produktive Tbc	10	5 = 20,0	4 = 40,0	1 = 10,0
Produktiv cirrhotisch Tbc	10	3 = 10	10 = 5,6	6 = 31
Cirrhotisch Tbc	10	3 = 20,0	7 = 46,7	33,3

Trotz des in den einzelnen Gruppen nicht großen Materials muß man aus dieser Zusammenstellung wohl folgern, daß der leichte Diabetiker seltener als der schwere an Tbc erkrankt, daß aber wenn er erkrankt, alle Formen bei ihm vorkommen, wenn auch bei den mittelschweren und schweren Graden des Dm. die schweren Formen der Lungenerkrankung weit überwiegen.

# Die Krankheitsentwicklung des Kohlenhydratstoffwechsels

Die Entwicklung und Ausbreitung der Tuberkulose kann von der Stoffwechsel Lage manchmal relativ unabhängig sein (BOLLEN u. a.) indem bei leichten Fällen von D in der Lungenprozeß manchmal rasch und unauffällig fortschreitet. Andererseits kann es auch in schweren Diabetesfällen zu längeren Stillständen ja sogar vereinzelt zu Remissionen des Lungenleidens kommen [KATSCHERA AICHENBERG (2) u. a.]

Solche Regelmäßigkeit verschlechtert natürlich die prognostische Beurteilung erheblich. Im allgemeinen verschlechtert eine sekundär hinzutretende Tuberkulose die Stoffwechsellaage des Zuckerkranken was sich in einem Absinken der Toleranz und einer Steigerung des Insulinbedarfs zu erkennen gibt. Vor allem gilt das für die exsudativen Formen am wenigsten für die cirrhotischen.

Sehr bemerkenswert und recht ungewöhnlich sind bei Tuberkulosen meist der schweren Art Schwankungen in der Stoffwechsellaage. Sie werden in der bisherigen Literatur entweder gar nicht oder nur ganz nebenbei erwähnt.

Die folgende Abb. 60 gibt für diese eigenartigen Verhältnisse ein gutes Beispiel.

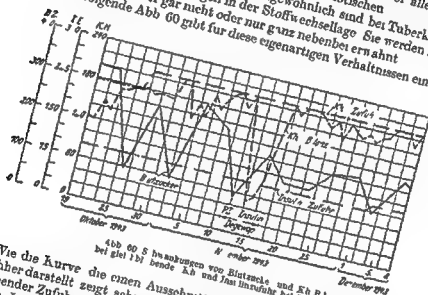


Abb. 60 Schwankungen von Blutzucker und Kb bei gleichbleibender Zufuhr von 200 g Kb und 80 Einheiten Insulin bei Tuberkulose

Wie die Kurve die einen Ausschnitt einer längeren Behandlungszeit vor und nachher darstellt zeigt schwankt im Laufe von etwa 2 Monaten bei völlig gleich bleibender Zufuhr von 200 g Kb und 80 Einheiten Insulin der Blutzucker in meist jähren Linien zwischen 330 mg % und 100 mg % ohne daß Temperatur oder Lungenbefund oder besondere Umwelteinflüsse dafür eine Erklärung bieten. Ich möchte annehmen daß hier Schwankungen in der Immunitätslage des Organismus zugrunde liegen ohne es allerdings beweisen zu können was in exakter Form meist sehr schwierig ist.

In manchen Fällen kann es durch einen neuen Schub der Erkrankung oder durch eine sonstige Komplikation zu einer schweren Insulinresistenz kommen. Meist ist sie vorübergehend aber manchmal bleibt sie bestehen. Ob sie durch eine bleibende Infektionsschädigung des Inselapparates oder durch gesteigerte Gegenregulation bedingt ist, läßt sich schwer entscheiden.

Für die Therapie ist Grundsatz beide Krankheiten so zu behandeln als war nur eine von ihnen vorhanden. Nur hinsichtlich der Calorien und Kb Zufuhr in der Diät sind Konzessionen an die Tuberkulose notwendig. Der Bedarf an beiden liegt hoher. Joslin empfiehlt 150–200 g Kb 75–90 g Eiweiß und so viel Fett daß die Host 35–40 Cal pro kg enthält. Wir haben wie PILLSBERRY das Bestreben auf 200–250 g Kb hinaufzugehen falls zur Kompensation nicht eine zu große Insulinmenge erforderlich ist.

Andere Autoren wie FOLEY ANDOCCA und SCHMIDT empfehlen neuerdings sogar 2,0—3,0 ■

Die Inulinmenge wird durch die Stoffwechsellaage bestimmt die in jedem Falle reguliert werden sollte. Die Gefahr der Blutungen vor denen immer wieder Autoren wie B. KAISER Angst haben ist minimal. Wir haben sie bei richtiger Dosierung nie beobachtet. Allerdings muß man Hypoglykämien die anscheinend Tuberkulose schlechter vertragen als Nichttuberkulose vermeiden. MOERIS und LOVE warnen neuerdings vor dem Protaminzuckerinsulin weil das in ihm enthaltene artfremde Eiweiß auf die Dauer sowohl die Lungenkrankheit wie den D m ungünstig beeinflussen soll.

Ich habe derartige Erfahrungen ebenso wenig gemacht wie JOSLYN u. Mitarb.

Die Therapie der Tuberkulose ist die gleiche wie sonst auch. Es bestehen auch keine Bedenken gegen chirurgische Eingriffe wie Pneumothorax, Strangdurchtrennungen, Phrenicusexhairese, Thoracoplastik oder Lobektomie. Erst recht können die zu erkrankten Phthisiker in den Genuß der Segnungen der modernen Chemotherapie mit Conteben (Tbc I 698) Par (Paraaminosalicylsäure), Streptomycin, Neoteben, Isoniazid, Thioemicarb und ähnlichen Präparaten kommen. Die Dosierung braucht auch keine andere zu sein. Auf die Behandlung im einzelnen kann hier nicht eingegangen werden (Vgl. darüber aus den letzten Jahren REPKE, VIETH, SCHEFFLER u. HEINZ, PAULA, PFAYFENBERG u. a.).

Daß die Prognose der Kombinationskrankheit schlechter ist als diejenige der Einzelkrankheit dürfte wohl keinem Zweifel unterliegen. Ältere Zahlen besonders aus den Großstädten sind besonders ungünstig. So verlor FALTA von 118 derartigen Kranken in einer Delade 87%, während die Mortalität auf einer großen Tuberkulosestation des gleichen Ortes während der gleichen Zeit ohne D m 20,5% betrug.

Von unseren Kranken starben in 3 Jahren fast alle.

Über sehr viel günstigere Zahlen berichteten JOSLYN u. Mitarb. Danach überlebten die tuberkulösen Diabetiker den Beginn ihrer Krankheit mit Insulin um 8,9 Jahre ohne Insulin 1,9 Jahre im Durchschnitt. Die höchste Zahl liegt nicht erheblich unter der Krankheitdauer des nicht lungenkranken Diabetikers mit 14 Jahren.

Diese günstigen Zahlen stehen bisher isoliert da. Sie wurden gewonnen zu einer Zeit in der die Chemotherapie der Tuberkulose noch ganz in ihren Anfängen steckte. Was diese für die Kombinationskrankheit leistet ist heute noch nicht abzusehen. Jedenfalls liegen meines Wissens bisher noch keine großen umfangreichen Statistiken vor.

Sicher ist jedenfalls daß die Prognose der Kombinationskrankheit in allererster Linie von der Vervollkommenheit der Tuberkulotherapie abhängt. Mit deren gewaltigen Fortschritten dürfte sie sich vorau sichtlich in Zukunft weiter bessern.

Die Lunge spielt unter den begleitenden Infektionskrankheiten des D m ebenso wie in der Ätiologie nur eine ganz untergeordnete Rolle. McDANIEL-MARKS, JOSLYN geben einen Hundertsatz von 17% für ihre Kranken an. Besorgungen des D m durch antiluetische Kuren sind anscheinend nie beobachtet worden (Lit. bei McDANIEL-MARKS, JOSLYN). Das gilt auch für das gewaltige Krankengut von JOSLYN u. Mitarb.

## Literatur

### 17 zusammenfassende Darstellungen (Z)

- BOCKERT H. u. a. Tuberculosis associated diabetes. Amer. Rev. Tub. 63: 1 (1950).  
 KAPPEL L. Der Stoffwechsel bei der Tuberkulose. In: Tuberkulose, herausgeg. von H. BRÄUNING Bd I S. 54. Stuttgart: Georg Thieme 1943. — Diabetes und Tuberkulose. Stuttgart: Georg Thieme 1943.

- AUTSCHERA AICHENFÖRGER II Die Tuberkulose im Diabetes mellitus herausg von  
P BOLLER S 440 Wien u Innsbruck Urban & Schwarzenberg 1950  
MARBLE A Infections in diabetes in JOSLYN u Mitarb (Z) 9 Aufl S 406 1952  
ROOT H F Tuberculosis in treatment of diabetes mellitus von JOSLYN u. Mitarb (Z)  
S 634 (1948), 9 Aufl S 547 (1952)

## II Einzelarbeiten

- BAYLIS A L Amer Rev Tbc 24 850 (1931) — BAYLIS A L and CADDEN Arch  
Int Med 74 445 (1944) — BARACH Arch Int Med 39 636 (1927) — BARTELHEIMER, H.  
Pathogenetische und klinische Diabetesfragen Klin Wochr 1953 343 — BATES u FORB  
D med Wochr 1935 (19-6) — BAYNE JONES Bull New York Acad Med 12 2 8 (1936) —  
BERTRAM F Med Welt 1936 Nr 30 u 32 — 'ur Behandlung tuberkulöser Diabetiker  
Z Tbl 13 (1937) — BOLLER Beitr Klin Tbl 60 173 (1934) — BRUNN Zbl Ba ter  
4 577 (1888) — BUCKHAPPT L Beziehungen zwischen Diabetes und Tuberkulose vom  
pathologisch anatomischen Gesichtspunkt Erg Tuberkuloseforsch 11 271 (19 2)  
FOLEY and ANDOYCA Med Clin N Amer 25 499 (1944)  
GLOYNE Brit Med J 1935 163 — GRAFE E Zur Beurteilung des Zusammenhanges  
von Stoffwechselkrankheiten mit Unfall und Kriegsbeschädigungen Münch med Wochr  
1953 Nr 15 448 — GRAFE E u O v LILLAY Zur Kombination von Diabetes und Tuber-  
kulose Dtsch Arch Klin Med 193 170 (1941)  
HANDMANN E Dtsch Arch Klin Med 102 1 (1911) — HILLEBRANDT A Beitr klin  
Tbl 113 42 (1950) — HORSTER H Untersuchungen über das Zustandekommen einer ver-  
minderten Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen bei Krankheiten Habdtsch Wurzburg  
1933 — Untersuchungen über die durch Krankheiten hervorgerufene Änderung der Dis-  
position für Infektion bzw Erkrankung nach Infektion Dt ch Arch klin Med 116 509  
(1934)  
KAISER Z Tbl 107 (1938) — KARLINSKI Zbl Bakter 4 560 (1889) — KESTERMAN  
u VOIGT Dtsch Arch Klin Med 140 208 (1939) 196 160 (1940) — KLER Dtsch med  
Wochr 1952 573 — KNICK B Wandlungen von Art und Häufigkeit der Komplikation-  
leiden bei Diabetes mellitus und ökonomische Diabetesbehandlung Klinische Beobachtungen  
aus den Jahren 1933—1949 Dtsch med Wochr 1951 201 — KOLLE Das S rum  
bakteriologie bei Diabetes mellitus Das Warburg 1935  
LA PFER E Act med anti (Stockh) 62 (1924)  
MARCHEL DE CALON Papiers sur les accidents diabétiques Paris 1864 — MC DANIEL  
MARKS and JOSLYN Arch Int Med 66 1011 (1940) — MOY and REIDMAN Arch Int  
Med 67 789 (1933) — MORRIS A and P A LOVE The management of diabetes compli-  
cated by tuberculosis N State J Med 48 1613 (1948) — MÜLLER E M Über die  
Beziehungen des Diabetes mellitus zur Lun en und insonderheit zur Darmtuberkulose  
Z Tbl 60 (1933) — MURPHY F W and G F MOY Amer J Med Sci 15 301 (1931)  
NEGO and ROY J Indian Med Assoc 11 9 (1944) Ref bei FOOT (Z) S 549  
PAGE J L u F HEYSE Handbuch der speziellen Anatomie und Histologie Bd 3/II  
S 464 1932 — PAULS W Diabetische Stoffwechsel störung unter Thiosemicarb und Leons  
xidbehandlung Münch med Wochr 1953 1180 — PFAFFENBERG P u L RICHMANN  
Diabetes mellitus und Lun-entuberkulose Z inn Med 2 288 (1947) — PFAFFENBERG R  
Über den Beginn der Tuberkulose bei Diabetikern Z Tbl 91 53 (1950) — PFAFFENBERG  
P u H JÄHLER Z Tbl 95 134 (1951) — PFAFFENBERG R u J FROELICH Über  
einige Gestaltungsfaktoren bei Diab tikertuberkulose Was Z Univ Greifswald 1 4,  
Mith naturwiss R Nr 3,6 141 (1952) — PILGERSDORFER W Wien Arch inn Med 81  
7 (1938) — POLTSCH Acta med scand (Stockh) 123 407 (1946)  
REPER K Beobachtungen am Kohlenhydratstoffwechsel unter TBI Behandlung Z klin  
Med 145 152 (1951) — RICHARDSON H Clin Invest 1 1143 (1933) und 14 359 (1935) —  
ROOT H F The association of diabetes and tuberculosis New England J Med 210 101-4  
(1934) — ROOT H F and W R BLOOR Diabetes and pulmonary tuberculosis Amer  
Rev Tbc 33 714 (1939) — I OSENBURG M u G WOLF Klin Wochr 1927 Nr 936  
SCHEFFLER H u H A HERZFN Neotuberculotherapie bei tuberkulösen Diabetikern Dt ch  
med Wochr 1953 590 — SCHLICK I u P PFAFFENBERG Med Wochr 9 57 (19 1) —  
SCHMIDT N Optimale Kohlenhydratbilanz bei tuberkulösen Diabetikern Tuber-  
kulosearzt 3 133 (1949) — SOMMER C and J H STEINDEL Am J Poentgenol 1 6 0  
(19-7) — STEINBACH ALETY and DESCOWITZ Amer Rev Tbc 59 6 0 (1938)  
VIENT G Beitrag zur Kombination Krankheit Diabetes mellitus und Tuberkulose  
Beitr Klin Tbl 104 436 (1951) — Chemotherapie bei tuberkulösen Diabetikern Dtsch  
med Wochr 1952 4-5  
WASSMUND H Beitr Klin Tbl 67 56 (192) — WILDER P W and WANS Mayo  
Clin Bull 4 192 (1929) — WILLIAMS and DICK Arch Int Med 50 501 (193-)

### β) Hautkrankheiten

Beschwerden oder krankhafte Erscheinungen von seiten der Haut finden sich bei Zuckerkranken in etwa 20% der Fälle ausgesprochene Hautkrankheiten in 12—15% (GREGGWOOD unter JOSLIN). Das sind weit höhere Zahlen als bei Nichtdiabetikern. SCHNEEFISS und GASSMANN zählten kürzlich (1956) unter 4100 Diabetikern 186 Kranke mit Hautleiden, 103 litten an Pyodermien, 39 an *Ulcus cruris*, 22 an Ekzem, 16 an Toxicodermien.

Die Haut von Zuckerkranken kann in doppelter Weise erkranken ohne und mit Infekt. In die erste Gruppe gehören vor allem der *Pruritus*, abnorme Troickenhaut und Fettarmut der Haut, urticarielle Zustände und gewisse Verfärbungen. Es handelt sich dabei zum Teil um unkomplizierte Folgen der Stoffwechselstörungen in der Haut deren Zuckergehalt durchschnittlich 144 mg % gegenüber 56 mg % in der Norm beträgt (TIDBIE und CAREY). Welches diabetische Symptom dabei den Ausschlag gibt, läßt sich nicht entscheiden. Sichere Abhängigkeiten von der Höhe des Blutzuckers oder der Schwere des Krankheitsbildes, sonst bestehen nicht, da wir schon gewisse Störungen in ganz leichten Fällen sehen. Somit scheint die vorläufig nicht weiter aufspaltbare individuelle Peak-tionsweise des Hautorgans, vielleicht auch ein besonders hoher Hautzucker zum Teil wohl auch das Nervensystem die entscheidende Rolle zu spielen. Am häufigsten ist der *Pruritus* den v. NOORDEN (Z) bei mehr als 20% seiner Kranken fand. Gewöhnlich ist er auf gewisse Körperpartien lokalisiert, selten generalisiert wie beim *Diabetes* oder dem senilen *Pruritus*. Am häufigsten betroffen sind die Gegenden, in denen die Haut ihre physiologischen Aufgaben nur unter erschwerteren Bedingungen erfüllen kann, d. h. dort, wo Hauttaschen vorliegen oder Hautoberflächen einander zugekehrt sind wie an den äußeren Genitalien, an den Brüsten, in den Schenkelbeugen und Achselhöhlen. Beim genitalen Hautpruritus der Frau liegt in vielen Fällen eine Kombination mit Sekundärinfektionen vor, da die Benetzung der Schleimhäute und Haut mit Zucker einen sehr guten Nährboden vor allem für Fadenpilze abgibt. Solange der Juckreiz die Kranken nicht zu torichten Abwehrmaßnahmen wie Kratzen, Peilen usw. veranlaßt und dadurch die Hautoberfläche ladiert, verschwindet er gewöhnlich rasch mit der Zuckerfreiheit des Harns. Lokal helfen Borsäureumschläge und 10%ige Anästhesin und 5%ige Chlorecaliumsalben, eventuell unter Cocainzusatz (1—2 %).

Schwieriger liegen die Dinge, wenn der *Pruritus* zur Dermatoe wie z. B. Ekzem, Intertrigo führt oder ein lokaler Sekundärinfekt eine Pyodermie entsteht. Merkwürdigerweise neigen die Prädilektionsstellen des *Pruritus* nur in geringem Maße zu schweren Infektionen wie Furunkulosen und Abscedierungen. Nach GREGGWOOD leiden 28% der Diabetiker an Ekzem, 24% an Psoriasis, 0,2% an schorrbörscher Dermatitis.

Abgesehen von den genannten Hautaffektionen, die nichts für Diabetes charakteristisch haben, wenn sie auch hier gehäuft und oft in komplizierter Form vorkommen, gibt es in etwa 18% der Fälle gewisse Hautveränderungen, die zum Teil nur bei der Zuckerkrankheit auftreten, die *Xanthose* und das *Xanthom* (Zusammenfassung bei MONTGOMERY u. OSTERBERG sowie bei THAYNARD u. MAGNANTZ). In beiden Fällen handelt es sich um gelbliche Verfärbungen der Haut. Im Auslande (vgl. z. B. JOSLIN) werden beide Veränderungen meist unter dem Namen *Xanthom* oder *Xanthochromie* zusammengefaßt. Trotzdem scheint es mir richtig, sie zu trennen, was auch klinisch gut möglich erscheint. Bei der *Xanthochromie* diabetica (v. NOORDEN 1904 zuerst beschrieben und taufe) handelt es sich um eine auffallend leuchtende, fast kanariengelbe Verfärbung der Haut, vor allem an der Innenfläche der Hände und Füße, seltener im Gesicht. Der betreffende Farbstoff ist *Lutein* (und *Xanthophyll*). Er entsteht nicht in der Haut, sondern wird



dort nur im Rete malpighi und verhornten Schichten der Haut abgelagert denn er ist auch im Serum nachweisbar. Es besteht eine Analogie zu gewissen Veränderungen des Serums wie sie bei Kindern nach Aufnahme gewisser carotinhaltiger Gemüse besonders von Mohrruben vereinzelt auftreten und vor allem in Kriegszeit beobachtet wurden. Beim Diabetiker kommt diese Entstehungsquelle auch in Betracht doch ist es möglich daß hier auch eine intermediäre Stoffwechselstörung wahrscheinlich im Fettumsatz vorliegt. Dafür spricht auch die Tatsache daß im allgemeinen nur schwere Formen der Zuckerkrankheit mit dieser Anomalie einhergehen und daß letztere mit der Besserung der Stoffwechsellaage vor allem unter Insulinwirkung sehr rasch verschwinden kann. Auch ist die Aufnahme von carotinhaltigen Nahrungsmitteln durchaus nicht notwendige Voraussetzung für diese Anomalie. Einmal sah ich eine Xanthose auch bei einer sehr schweren dauernd und zwar erfolgreich mit Insulin behandelten Kranken ohne besonders carotinhaltige Nahrungsmittel.

Während die Xanthose etwa in 1%—1.5% der Fälle von Diabetes vorkommt ist das Xanthom zum Teil auch Xanthelasma genannt eine Rarität allerersten Ranges. Selbst ein Mann von der ungeheuren Erfahrung eines O. V. NOORDEY (über 27000 Fälle) sah die Veränderung nur viermal. JOSLIN u. Mitarb. in ihrem noch größeren Krankengut 15 mal. MAJOR sammelte bis 1924 74 Fälle und beschrieb 3 eigene. Es handelt sich hier nicht um eine diffuse Verfärbung sondern um fleckweises Auftreten von gelblichen Knoten mit rotem Hof unter Bevorzugung der Handflächen. Da die Knoten aus Cholesterinestern (PRINGSHEIM) bestehen und immer mit einer starken Hypercholesterinämie einhergehen (bis über 1000 mg % nach POTMANN) ist wohl hier eine Störung des Lipidstoffwechsels sicher wenn auch Genese und Mechanismus der Störung im einzelnen noch völlig im Dunkeln liegen. THANNHAUSER denkt an eine zweite Krankheit auch in Abhängigkeit von Pankreas. WYNHAUSEN sah Xanthome auch bei Pankreatitis ohne D. m. Praktisch ist das Xanthom ohne Bedeutung da es auf antidiabetische Behandlung verschwindet.

Während die bisher geschilderten Hautstörungen zwar manchmal Beschwerden machen können aber harmlos sind ist die zweite Gruppe der Anomalien das Auftreten von Infektionen der Haut mit Streptokokken und vor allem mit Staphylokokken viel ernster zu nehmen. Es handelt sich dabei um Pyodermien, Furunkulosen (1.4%), Karbunkel und Abszeßbildungen (0.6%) die vor allem an den freien aber dem Druck ausgesetzten Oberflächen der Haut am Nacken am Gesäß an den Dorsalflexen der Arme auftreten. Oft gelangen die Staphylokokken durch kleine Hauttragaden ins Unterhautzellgewebe wo sie bei der herabgesetzten Gewebsresistenz einen guten Nährboden finden und zu Phlegmonen führen können. Besonders ungünstig sind die Kombinationen mit echtem Erysipel (0.4%) da hier leicht tiefe Infiltrationen und Übergänge in allgemeine oft tödliche Sepsis entstehen können. WILLIAMS behauptet neuerdings daß pyogene Hauterkrankungen bei D. m. nicht häufiger sind als sonst aber das dürfte kaum zutreffen. Mortalität ist nach DUNCAN (Z) 20%.

Die lokale Behandlung ist die gleiche wie bei jeder derartigen Pyodermie. Von neueren Mitteln seien Jod- oder Ichtyolpinselungen sowie Röntgen- und Kurzwellenbestrahlungen genannt. BOWEN empfiehlt Einsalben mit 4% Borschwefelkarbolsalbe. Mit Incisionen sollte man zurückhaltend sein bis Fieber und Fluktuation eingetreten sind [FALTA (Z)]. Eine einmal aufgetretene Allgemeininfektion läßt sich in der Regel auch durch Insulin nicht mehr eindämmen und die Kranken gehen manchmal sogar bei günstigster Stoffwechsellaage an der Sepsis zugrunde.

Weiter seien noch 2 Hautaffektionen erwähnt von denen die eine durch Pilze die andere vielleicht auch durch besondere Erreger bedingt ist wie Epidermophytosis und die Necrobiosis lipodica.

Die *Epidermophytose* ist vielleicht die beim Diabetiker weitest verbreitete Hautaffektion. GRFFWOOD fand sie bei JOSLIN Kranken in 40% aller Fälle. Es handelt sich um eine fungöse Erkrankung der Zehen, besonders in den Zwischenräumen zwischen ihnen und an der Oberfläche, manchmal mit Fissuren. Sie ist nicht charakteristisch für Diabetes, sondern findet sich in 67% auch bei gesunden Studenten (HULSEY u. JORDAN). Was sie für den Diabetiker gefährlich macht, ist die Tatsache, daß in fast allen Fällen Staphylokokken nachgewiesen werden können. Durch die Fissuren können diese ins Blut eintreten und eine Osteomyelitis oder andere Eiterherde hervorrufen. Glücklicherweise ist das allerdings sehr selten.

Für die Behandlung sind größte Reinlichkeit, Borsäurebäder oder Bäder mit Kaliumpermanganat (1:4000) oder 1% Aluminiumacetat und Kompressen am zweckmäßigsten. Als Puder empfiehlt sich eine Mischung von  $\text{Zn salicyl Acid}$  benz. aa 20 Talcum 100.

Im Gegensatz zur *Epidermophytosis* ist die *Acrobiosis lipoidica* eine außerordentlich seltene Erkrankung. Sie wurde unabhängig voneinander 1928 von OPPENHEIM und 1932 von URBACH zuerst beschrieben (Lit. und eigene Fälle bei LAYMAN u. FISCHER 1948). I. WHITE fand in JOSLINS großem Material 25 derartige Fälle. Betroffen sind vor allem jugendliche Diabetiker, vorwiegend (18/7) weiblichen Geschlechts. Es handelt sich um erhabene rote Kugeln von 1–3 mm Durchmesser, meist an Unterschenkeln und Knöcheln, vereinzelt aber auch an den Armen und am Abdomen. Sie enthalten stets reichlich Lipide im degenerierten Bindegewebe.

Anfangs wurden sie für Tuberkulide, später für symbiotische Infektionen gehalten. Beides scheint nicht richtig zu sein. Die Genese ist vorläufig unklar. JOSLIN u. Mitarb. (2) denken an endarteriitische Prozesse. Die Veränderungen kommen ganz vereinzelt auch bei Nichtdiabetikern vor.

Es bestehen gewisse Ähnlichkeiten mit dem auch sehr seltenen Granuloma annulare, doch sind nach LAYMAN u. FISCHER histologische Unterschiede vorhanden. Vor allem fehlen hier Lipoidablagerungen.

Schließlich beschrieben URBACH u. Mitarb. 1932 einen Hautdiabetes, d. h. stark erhöhte Hautzuckerwerte über den schon erwähnten Normalwert von 50 bis 59 mg % bei normalem Blutzucker. Niemals gehen die Zahlen auf die Höhe der letzteren oder darüber hinaus, so daß die Bezeichnung Hautdiabetes etwas irreführend ist. Symptome sind nach URBACH Pruritus, Furunkulose, Schweißdrüsenabszesse, Ekzem und Urticaria. Eine Lokalbehandlung ist meist erfolglos, dagegen heilen die Veränderungen auf Diatetschrankeung mit und ohne Insulin meistens ab. In manchen Fällen entwickelt sich hinterher ein echter Diabetes mit Hyperglykämie und Glykosurie.

Über die Häufigkeit des Vorkommens dieser eigenartigen Anomalie liegen bisher noch keine größeren Erfahrungen vor. In vielen Fällen dürfte es sich wohl um einen noch latenten Diabetes handeln. — Von der Insulinlipodystrophie der Haut wird später bei der Insulinbehandlung die Rede sein.

## Literatur

### 1 Zusammenfassende Darstellungen (7)

- MARBLE A. Disorders of the skin in diabetes. JOSLIN u. Mitarb. (7) 9. Aufl. III S. 19.  
 OMBRESANI u. MCGOWERY. Disorders of the skin. 7. Aufl. Philadelphia, Lea u. Febiger 1949.  
 SCHNEEWEISS J. u. W. CASSMANN. Hauterkrankungen bei Diabetes mellitus unter besonderer Berücksichtigung der Fußleiden. Münch. med. Wochschr. 1950 C 640.  
 URBACH F. Skin disease. Nutrition and metabolism in New York, Grune u. Stratton 1946.  
 WHITE F. Disorders of the skin in diabetes. JOSLIN u. Mitarb. (2) 8. Aufl. S. 386 1946.  
 WIEDMANN A. Haut- und Geschlechtskrankheiten. In: BOLLERS Diabetes mellitus (2) S. 53 ff. 1950.

## II Ein erarbeiten

- BOWEN J J Hautaffektionen bei Stoffwechselanomalien J Amer Med Assoc 50 903 (1910) — Boston Med J 176 96 (1917)
- GREENWOOD A W J Amer Med Assoc 59 774 (1927)
- LAYMAN C W and J FISHER Necrobiosis lipoidica (diabeticorum ?) A histologic study and comparison with granuloma annulare Arch of Dermat 59 150 (1949)
- MAJOR Bull Hopkins Hosp 3, -7 (1924) — MONTAGNERI H and E H OSTERBERG Arch of Dermat 3 373 (1938)
- NOORDEN C v Verh des 5 Intern Dermat Kongr Berlin 1904
- OFFENHEIM M Über eine bisher nicht beschriebene mit eigentümlicher lipoider Degeneration der Elastica und des Bindegewebes einhergehende Dermatoze bei Diabetes mellitus (Dermatitis atrophicans lipoides diabetica) Arch f Dermat 166 576 (1932)
- PRINGSHEIM J Biochem Z 1 52 (1909)
- ROTMANN Zbl Hautkrankh 22 26 (1927)
- THANNHÄUSER J S and H MAGENDANTZ Ann Int Med 11 1662 (1938) — TRAVINSKY J S Lipoidoses Diseases of the cellular lipid metabolism 2 Aufl New York Oxford Press 1950 — TRIMBLE and CAREY J of Biol Chem 90 600 (1931)
- URBACH E Eine neue diabetische Stoffwechseldermatose Necrobiosis lipoidica diabetica Arch f Dermat 166 273 (1932) — J Amer Med Assoc 120 441 (1940)
- WILLIAMS J Amer Med Assoc 118 1307 (1942) — WYTHAUSEY Berl klin Wochr 121 128

## γ) Krankheiten der Atmungsorgane

Trockenheit im Munde quält oft Zuckerkrankke besonders in den Fällen mit großen Harnmengen einhergehen Als Folgeerscheinung resultiert häufig eine trockene Pharyngitis in seltenen Fällen auch die xerotische Form von Leichen

Unter den Lungenkomplikationen ist am gefährlichsten die Lungenangran bzw der Lungenabszess Sie entwickeln sich wie auch sonst im Anschluß an Pneumonen Tuberkulose Infarkte Bronchiektasien und schwere chronische Bronchitiden aber anscheinend häufiger beim Zuckerkranken als sonst was wieder auf der herabgesetzten Gewebesresistenz gegen Sekundärinfektionen beruht Im Ganzen sind sie in der Insulin- und Chemotherapie sehr viel seltener geworden als früher Die Gefahr einer Allgemeininfektion von solch einem Herde aus ist bei Zucker erkrankten weit größer wie sonst Die guten Nährbodenverhältnisse für Bakterien und Pilze begünstigen eine üppige Flora Auch Hefearten Schimmelpilze Spirillen Spirochäten und Aspergillus werden manchmal im Sputum gefunden Die therapeutischen Erfolge sind bei der diabetischen Lungenangran im all gemeinen unbefriedigender als sonst Unter den internen Mitteln leisten Neovir

varsaninjektionen Kurzwellentherapie und vor allem die moderne Chemotherapie noch am meisten Gutes sah ich vereinzelt von der Pneumothoraxbehandlung und sogar vernarben Im ganzen habe ich sogar den Eindruck als ob heute im Gegensatz zu früheren Zeiten bei einer richtig durchgeführten Behandlung mit Diät Insulin und Antibiotica die Ausheilungschancen sich manchmal nicht wesentlich ungünstiger gestalten als bei anderen Gangranarten

Größere operative Maßnahmen bei diesen Lungenkomplikationen bedeuteten früher mit großer Wahrscheinlichkeit den Tod und wurden deshalb nur ganz ausnahmsweise unternommen Auch heute unter dem Schutze des Insulins entschließt man sich im allgemeinen nur dann zu einem chirurgischen Eingriffe wenn die Hohl sehr günstig d h nahe der Pleura liegt Durchbruchsempyeme und Begleitempyeme werden natürlich in gleicher Weise wie sonst d h mit Rippenresektion also einem sehr kleinen Eingriff angegangen In jedem Falle ist eine energische Chemotherapie einzuleiten

Von der Pneumonie und der Tuberkulose war schon im Kapitel Infektionskrankheiten die Rede

Kurz erwähnt sei noch das Asthma. Nach einer Statistik von KÖNIG sollen 0,26—1,0% der Zuckerkranken an Asthma leiden während 0,1—0,5% der Asthmatiker diabetisch sind. Mir erscheinen diese Zahlen reichlich hoch vielleicht bedingt durch die besondere Auslese in Reichenhall. JOSLYN u. Mitarb. fanden unter 26 000 Zuckerkranken nur 51 Asthmatiker = 0,2%. Auch JÄRVINEN (Finnland) kam an einem wesentlich kleineren Material zu der Ansicht daß Asthma bei Diabetikern nicht häufiger ist als bei Nichtdiabetikern.

### Literatur

- JÄRVINEN P. A. J. Relation of bronchialasthma to diabetes mellitus. Ann med int f. 33 340 (1931)  
KÖNIG Med Klin 1931 64  
LEICHTENSTERN O. Munch med Wchr 1930 33,

### d) Krankheiten der Verdauungsorgane

Beschwerden von seiten des Mundes von den Zähnen und ihrer Nachbarschaft abgesehen sind bei Zuckerkranken relativ selten. Sie bechränken sich in der Regel nur auf außen Geschmack und störende Trockenheit. Der außen Geschmack ist teils durch den Übertritt von kleinen Zuckermengen in den Speichel bei sehr hohem Blutzucker bedingt (BICKER u. KESTERJANN) teils vielleicht durch den hohen Entzuckerungsgrad (LIMBFI).

(Z) Beides sind Hypothesen die das Entscheidende nicht erklären nämlich warum es bei gleichliegenden Voraussetzungen nur ganz selten zu diesen Beschwerden kommt. Ich sah sie in hochsensiblen mürren Kranken und zwar auch unabhängig von der Höhe des Blutzuckers.

Flüßiger häufiger ist das Trockenheitsgefühl im Munde. Es ist dies durch die von IANAU u. STARK nachgewiesene Herabsetzung der Speichelsekretion bedingt die sich vor allen Dingen beim Diabeto maigr und bei schwerer Acidose mit allgemeiner Austrocknungserscheinungen findet.

Wichtiger ist die Fäulnis der Zähne und ihrer Nachbarschaft. Im allgemeinen wird angenommen daß Caries der Zähne bei Diabetikern häufiger sei als bei Nichtkranken (vgl. K. MELLERHOFF u. W. KUNST). Systematische Untersuchungen auf breiter Basis zeigen jedoch das Gegenteil so fand KIPP der 1100 Kranke von JORDAN untersuchte in 6% eine Caries Discos an und für sich hohe Zahl bewegt aber nichts gegenüber der weit höheren von 80% die das New Yorker Committee of Dental Health für 1000 Nichtdiabetiker feststellte.

Auch MOSKOWITZ fand bei gut kompensierten Diabetikern keine als normal hohen Zahlen. Ich habe den gleichen Eindruck möchte aber annehmen daß wenn die Caries auftritt sie an gedehnter und starker ist und vermehrt die Nachbarschaft in Mitleidenschaft zieht. Bei 60% der Caries Zuckerkranken kommt es zu Gingivitis die bis zu schwerer Alveolaryorhoe sich steigern kann. Die Folge davon ist daß die Zähne locker werden und ausfallen bei anderen nach einem Komplex der Zeichen ihres Dm. Nach LARSEN (bei 30jährigen Diabetikern 2%) bei 80jährigen 60% der Zähne infolge Parodontitis sympathica diabetica zu Verlust wobei direkte Beziehungen zwischen Zahnaußfall und Blutzuckerhöhe bestehen sollen.

Therapeutisch ist eine kalk (1—1,5 g (a Tag) und vitaminreiche Kost neben sorgfältiger Mundpflege indiziert. Selbstverständlich muß außerdem der Kohlenstoffwechsel normalisiert werden. So läßt sich in manchen Fällen bei Zuckerkranken ein besserer Stillstand erreichen. In der Regel schreitet allerdings die Parodontitis weiter fort.

Der Magen versagt bei Diabetikern nur selten seinen Dienst obwohl bei ausgesprochener Polyphagie an ihn vermehrte Anforderungen gestellt werden. Der Appetit pflegt im allgemeinen nur bei Acidose zu leiden hier oft verbunden mit Übelkeit und Erbrechen.

Die eigenartigen abdominellen Erscheinungen im Koma wurden bereits auf S. 659 besprochen. Auch außerhalb dieses Zustandes kann es manchmal zu Schmerzattacken in der mittleren und linken Oberbauchgegend kommen. Sie sind gewöhnlich durch eine gleichzeitig bestehende Pankreatitis bedingt [Schmerzhafter Diabetes von KATZCH (Z)].

Bei den meisten Magenkranken besteht eine verminderte Saftsekretion. Das wußten schon ältere Kliniker wie KUTTNER = FABER und zahlreiche neuere Untersuchungen (Lit. bei E. GRAFE) haben es immer wieder bestätigt. Bei fraktionierter Ausheberung erweist sich fast die Hälfte der Zuckerkranken als hypacid, ein Drittel als achylisch (BASLER u. PETERS).

Eine Insulininjektion erhöht bei Hypaciden nicht aber bei Achylern vorübergehend die Saftsekretion, doch stumpft sich dieser Effekt bei Wiederholung ab, so daß im allgemeinen kein Unterschied zwischen insulinierten und nicht insulinierten Kranken besteht. Auch ist anscheinend Schwere und Dauer der Erkrankung auf die Saftverhältnisse ohne Einfluß.

Die Ursachen dieses merkwürdigen sekretorischen Verhaltens des diabetischen Magens trotz meist vermehrter Beanspruchung sind vorläufig noch völlig unklar.

Auch die motorische Funktion kann auch abgesehen vom Koma leiden, indem es zu Verzögerungen der Magenentleerung kommt (NAUNIA (Z)) und andere ältere Autoren neuerdings BOGDATJAN u. OSTROWIDOFF.

Auffallend selten finden sich bei Diabetikern organische Magenleiden als Begleitkrankheit. Das gilt sowohl für die nicht durch Alkoholismus, Stauungen usw. komplizierte Gastritis als auch für die Ulcera von Magen und Duodenum. JOSLIN u. Mitarbeiter fanden sie unter 16000 ihrer Kranken aus den Jahren 1934 bis 1944 in 0,89%. Von den 94 Kranken hatte über die Hälfte (54) Komplikationen mit starken Blutungen, Stenosen 34% oder Perforationen 10% (M. N. WOOD). Ganz ähnlich lauten die Zahlen von BASLER u. PETERS. Sie fanden bei 12000 Diabetikern in 0,89% Ulcera z. T. mit schweren Komplikationen (massive Blutungen in 26,6%, Stenosen in 34% und Perforationen in 10%). Unter 2684 Kranken der Mayo Clinic sah WILDER 2,3% Ulcera gegenüber 3,7% bei Nichtdiabetikern. Sehr viel niedriger (0,25% unter 3525 Zugl. erkrankten gegenüber 1,49% bei 130500 Gesamtkrankenzugängen) war die Zahl von ROTHENBURG u. TEICHER und FALTA (Z.) ab 1944 überhaupt keinen Diabetiker mit Ulcus. Auch in meinem Krankengut waren es höchstens 5. Es kann also keinem Zweifel unterliegen, daß ein Ulcus beim Zuckerkranken außerordentlich viel seltener vorkommt als sonst. Wahrscheinlich hängt das mindestens z. T. mit der meist vorhandenen Hyp- oder Anacidität und der großen Seltenheit einer stärkeren Hyperacidität zusammen (FALTA).

Gleichwohl bleiben die großen Unterschiede in den Angaben der einzelnen Autoren unverstanden.

Auch das Magencarcinom ist sehr selten (Naheres darüber im Kapitel maligne Tumoren).

Häufiger sind bei Diabetikern Abweichungen in der Darmtätigkeit und zwar nach beiden Richtungen, am meisten nach der Seite der Obstipation, die v. NOODEN für ein Viertel seiner Fälle angibt. Von einzelnen Autoren wird behauptet, daß hartnackige Obstipation mit vermehrter Resorption toxischer Darmstoffe einem Koma den Weg bereiten kann. Theoretisch ist dergleichen wohl denkbar, praktisch läßt sich ein Zusammenhang bei der Häufigkeit der diabetischen

Obstipation die übrigens nicht größer ist als bei Nichtdiabetikern wohl schwer bewiesen

Die Behandlung der Obstipation ist die gleiche wie sonst bei diesem Leiden. Speziell kommen gerade beim Diabetiker blähende Gemüse und Ersatzkohlenhydrate die fast sämtlich in Mengen von 100 g und mehr genossen die Darmperistaltik anregen in Betracht. Vitaminreichtum ist auch darum wünschenswert weil Mangel daran das Entstehen der Obstipation begünstigen soll.

Während die Verstopfung beim Diabetiker prognostisch meist nicht anders zu bewerten ist als bei einem anderen Menschen ist *Diarrhoe* oft eine gefährliche Komplikation (BARGAN u. Mitarb.) Meist ist sie auf Darmkatarre zurückzuführen, vereinzelt auch vielleicht auf thyrotoxe Einflüsse (v. NOORDEN). In leichten Fällen kann durch solche Vorkommnisse die Toleranz gesteigert werden, bei schweren Formen ist aber meist das Gegenteil der Fall. Manchmal sind solche Diarrhoen die Einleitung zum Koma, wobei es dahingestellt sein mag, ob es sich um ein auslösendes Moment oder die Folge der Acidose handelt.

Aber selbst in weniger ominösen Fällen ist die Komplikation wegen der unvermeidlichen Herabsetzung des Ernährungs- und Kraftzustandes bedenklich, wird doch gerade die Aufnahme der für den Zuckerkranken so anders wichtigen Kohlenhydrate in Gemüse und Obst gestört oder überhaupt zur Unmöglichkeit. Wegen der schlechten und unkontrollierbaren Resorption der Kohlenhydrate ist eine exakte Dosierung des Insulins sehr schwierig bzw. unmöglich und die Gefahr der Hypoglykämie demgemäß groß. Eine eigenartige Form von Durchfällen bei 40 Diabetikern beschrieben kürzlich SHERIDAN u. BAILEY aus JOSLYNs Abteilung. Sie traten nur nachts in Mengen von 10–15 brauner wässriger Entleerungen z. T. mit Inkontinenz auf. In 50% bestand eine histaminrefraktäre Schilddrüsenentzündung und rektal optischer Befund waren stets normal.

Therapeutisch sind die von v. NOORDEN gerade für diese Zustände zuerst empfohlenen Hafertage am besten nach Hungertagen sowie Opiate neben entsprechender Ergänzung der Diät und reichlicher Flüssigkeitszufuhr am wirksamsten.

## Literatur

### 1 Zusammenfassende Darstellungen (Z)

- BAILEY C C. The digestive system in diabetes in JOSLYN u. Mitarb. Treatment of diabetes (Z) 8. Aufl. S. 114f. — BOLLER K. Verdauungskrankheiten in BOLLER. Diabetes mellitus (Z) S. 47. 1940.  
MARBLE A. The alimentary system in diabetes in JOSLYN u. Mitarb. (Z) 9. Aufl. S. 416. 1940.

### II Einzelarbeiten

- BARGAN J. A. J. L. BULLMAN and F. J. KAPPLER. Pathology of diabetes. Proc. 4th Int. Med. Mayo Clin. 1936/37. — BASSLER A. and A. C. IFFERS. Diabetic indigestion. Ann. Int. Med. 70: 40 (1943). — BECKER u. KESTERMAN. Dtsch. Arch. klin. Med. 19: 3 (1937). — BOGDITSAN M. G. u. W. K. OSTROWIDOFF. Arch. Verdauungskh. 60: 910 (1931).  
FABIAN C. Arch. Verdauungskh. 6 (1911). — FABIAN C. Z. klin. Med. 131: 403 (1913). — FABIAN C. STARK. Z. klin. Med. 137: 74 (1919).  
JOSLYN I. I. and TH. S. KILLEY. Gastroenterological conditions and complications in the course of diabetes mellitus. Rev. Gastroenterol. 1: 643 (1940).  
KATZ C. Arch. Verdauungskh. 43: 1 (1934). — KENT F. Amer. Acad. Dent. Sci. Boston 3: VII (1934).  
MILLINGHOFF K. u. W. KUNTZ. Z. bakteriologie und Infektionskrankh. Wiss. Z. Univ. Breslau 11. Med. naturwiss. II 3–6: 16 (1931 u.). — MOSKOWITZ J. Rev. Gastroenterol. 16: 341 (1949). — MÜLLER F. Caecrectia bei Diabetes mellitus. Z. inn. Med. 4: 98 (1949).  
PARN C. Parodontologische Diabetes. Parodontol. 1: 5 (1941).

- ROTHENBURG and TEICHER. *Diabetes mellitus and peptic ulcer* Amer J Digest Dis 359 (1931)
- SHERIDAN and BARRY J. *Amer Assoc* 130 632 (1946)
- WISCHMANN F. u. GLATZWEILER. *Dtsch Arch Klin Med* 17 208 (1927) — WILDER R. M. *Clinical diabetes mellitus and hyperinsulinism* Philadelphia W. B. Saunders Company 1940 — WOOD M. N. *Chronic peptic ulcer in 94 diabetics* Amer J Digest Dis 11 1 (1947)

### e) Leber und Gallenerkrankungen

Bei der zentralen Stellung der Leber im Kohlenhydratstoffwechsel muß mit einem häufigeren Befallensein dieses Organs bei Diabetes gerechnet werden. Ältere Autoren wie QUINCKE (1876) u. CLAUDE BERNARD (1877) beschrieben auch zuerst Kombinationen von Diabetes mit Lebercirrhose. NANCY (1878) fand Leberveränderungen in einem so hohen Prozentsatz (21%) daß er geradezu von einem Leberdiabetes sprach. C. v. NOORDEN berichtet über 23% Leberbeteiligungen. GLÉHARD sagt über 60—70%. Bei diesen hohen Zahlen, die uns heute etwas merkwürdig ja unverständlich anmuten, sind natürlich alle irgendwie vorhandenen Volumenveränderungen dieses Organs mit eingerechnet, auch wenn sie wie Leberläsion, Lebercarcinom, Leberabszess, Fettleber, Echinococcus usw. mit dem Diabetes nichts zu tun haben.

Die Untersuchungen der letzten 3 Jahrzehnte ergeben weit niedrigere Zahlen. So fanden MARBLE WHITE u. Mitarb. bei 1077 diabetischen Kindern nur in etwa 8% eine Lebervergrößerung. In der Hälfte der Fälle nahm auch die Milz daran teil. Unter Protaminsulphatinsulinbehandlung gingen diese Tumoren in 79% zurück, was dafür spricht, daß sie mit dem Diabetes in irgendeinem Zusammenhange stehen. Wahrscheinlich waren sie durch Wasserrückhaltung und Fettinfiltration bedingt.

Leberfunktionsprüfungen zeigten in einem hohen Prozentsatz Leberschädigungen an, die mit der Schwere der Grundkrankheit und der Mangelhaftigkeit ihrer Behandlung wachst. GRAY HOOK u. BARRY berichteten (1946) bei 247 genau untersuchten Zuckerkranken über 36,8% Leberfunktionsveränderungen im Durchschnitt. Bei leichten Fällen waren es 23,3%, bei schweren 50%, bei behandelten Zuckerkranken 26,3%, bei unbehandelten 57,1%. Etwas niedriger, aber noch sehr hoch (27—28%) sind die Zahlen von MEYER u. RADINOWITZ. Oft sind gleichzeitig die Blutzuckerswerte sehr niedrig (SOMOGI).

Von den Parenchymerkrankungen interessiert vor allem die Lebercirrhose. Sie ist entgegen älterer Angaben eine große Seltenheit. Unter 10 235 Kranken von JOSLYN der Jahre 1940—45 lag sie nur in 0,51% vor, unter 2584 Kranken der Mayo-Klinik (WILSON) nur in 0,7%, bei K. LOHR u. REINWELT Kiel 1,01% unter 1570 Diabetikern (1952). W. B. JACQUES fand allerdings bei Diabetes doppelt soviel Cirrhosen als bei Nichtdiabetikern.

In auffallendem Gegensatz zu diesen niedrigen Zahlen steht der hohe Prozentsatz von 12,7% der SCHULZBERGER bei 355 Diabetikerautopsien in Harnbeck. Hamburg 1930—1936 feststellte. Fast die gleiche Zahl (13,3%) fanden auch POCHT u. SCHUMACHER (1956) bei 196 Diabetikersektionen. Nur in einem Drittel der Fälle war sie auch makroskopisch so ausgesprochen, daß sie auch klinisch diagnostizierbar war. Diese hohen Zahlen dürfen nicht verallgemeinert werden, denn sie sind in Großstädten (Hamburg und Düsseldorf) mit sehr vielen Alkoholikern und Iketikern gewonnen.

Im allgemeinen ist die Kombination von Lebercirrhose und Diabetes sehr ungünstig und verschlechtert den Kohlenhydratstoffwechsel, weil die Glykogenbildende Funktion noch zusätzlich gestört ist. Immerhin kann sehr selten auch einmal das Gegenteil eintreten, wie schon ältere Beobachtungen von QUINCKE, CLAUDE BERNARD und 3 neue von BORDLEY, STIECK sowie KRANZ, JONES, ROOT, MALLORY zeigen.

Der aus meiner früheren Klinik von STRIECK mitgeteilte einschlägige Fall ist so ungewöhnlich und in mancher Beziehung so einzigartig daß er im folgenden kurz skizziert sei

63j Beamter L D seit 1928 in mehrfacher klinischer Beobachtung. Schon bei der ersten Untersuchung auffallend harter Lebertumor und ausgesprochene Arteriosklerose. Bei 70 g Kohlenhydrat Insulin zuckerfrei Juni 1929 - starker Ascites mit Zunahme der Lebertumorgroßung. Gleichzeitig rapid Steigerung der Zuckertoleranz so daß August 1931 150 g Traubenzucker ohne Glykosurie und Hyperglykämie vertragen werden. Am 10. V. 32 Exitus letalis unter den Zeichen einer Bronchopneumonie. Klin. Diagnose Diabetes Lebercirrhose Arteriosklerose chron. Nephritis Bronchopneumonie. Bei der Autopsie (Path. Institut Würzburg) Leber und Pankreas cirrhos mit Hyperämie hochgradige Arteriosklerose und Schrumpfung terminale Bronchopneumonie histologisch diffuse atrophische Pankreas cirrhose mit starker Bindegewebsdurchsetzung, sichere Inseln nicht mehr nachweisbar.

Prof. HERXHEIMER Wiesbaden sah auf meine Bitte gleichfalls die Pankreas schnitt durch und berichtet daß er einen ganz ähnlichen Fall obduziert habe. Auch er war der Ansicht daß von einer Beseitigung des Diabetes im Sinne einer Heilung der Pankreaserkrankung, angesichts der schweren Parenchymatrophie und des Inselzellenunterganges nicht gesprochen werden kann. Fast genau die gleichen Verhältnisse beobachtete kürzlich (1934) D. VOLTA. Auch in diesen beiden Fällen wurde der insulinbedürftige Diabetes durch Lebercirrhose latent.

Es ist schwer verständlich wie ein derartig geschädigtes Pankreas einen fast wieder normal gewordenen Kohlenstoffwechsel aufrechterhalten kann. Leider wurde die Hypophyse nicht mikroskopisch untersucht. Makroskopisch bot sie keine Veränderungen. Wahrscheinlich ist nur eine durch die Leberschädigung bedingte Hypoglykämie wie sie PABENOWITZ mit 48 mg %, MEULENBORCHT sogar mit 10 mg % im Endstadium der akuten Leberatrophie und LUDWIG bei ausgedehntem primärem Leberkrebs beschrieben haben.

Eine sehr seltene Form der Lebercirrhose bei Diabetes ist der *Bronchodiales* in der ausländischen Literatur meist als Hamochromatose mit Diabetes bezeichnet. TROISSIER (Lit. bei SHULDON (Z)) sowie M. KLECKNER u. Mitarb. jenseit des Atlantik unter dem Namen Cirrhose pigmentaire dans le diabète sucré beschrieben zu haben. KLECKNER sah keinen einzigen Fall. C. v. NOORDEN nur 5 bei Alkoholiker und Luetiker. KALTA 8. Ich selbst verfüge über 12 eigene Beobachtungen. JOYCE u. Mitarb. über 24 unter 21 500 Diabetikern in der letzten Aufl. 30 sichere und 11 wahrscheinliche. SHULDON (Z) verzeichnet in seiner ausgezeichneten Monographie über die Hamochromatose bis 1933 nur 311 aus der Weltliteratur sicher eine zu niedrige Zahl da viele Fälle so auch unsere eigenen gar nicht oder nicht genügend veröffentlicht wurden. KLECKNER u. Mitarb. berichteten kürzlich über 46 eigene Fälle (1933). Ungenügend hoch sind die Zahlen von BOWEN u. Mitarb. (Z) in der ersten Mitteilung unter 4266 Diabetikern 70 = 166 % später unter 7000 Fällen 66 In 10 % bestand Erblichkeit 50 % betrafen Männer und 10 % Frauen. In etwa 25 % trat Melanodermie das erste Zeichen fast immer geht die Cirrhose dem Diabetes voraus.

Während die chronischen Parenchymerkrankungen der Leber als Begleiter eines Diabetes schon sehr lange bekannt sind haben die akuten Parenchymschädigungen insbesondere die Hepatitis acuta erst in neuerer Zeit an Interesse und Bedeutung gewonnen. In den monographischen Darstellungen bis 1914 sind sie überhaupt nicht erwähnt. Vereinzelte Beobachtungen von STEINLE, BADE, STOCKINGER, WENZEL u. a. stammen schon aus den dreißig Jahren (Lit. bei MELLENHOFF u. DEGENHOF). Erst die große Epidemie von Hepatitis epidemica die Anfang der vierziger Jahre alle Länder besonders Europa ergriff und auch heute noch nicht völlig abgeklungen ist hat hier eine radikale Wandlung geschaffen. Die erste Gruppenkrankung mit 20 Kombinationsfällen beschrieben schon



1926 FLAUM MALMROS u. PERSSON (Lit. bei MELLINGHOFF u. DUENSING) aus Lund. In den letzten Jahrzehnten haften sich die Beobachtungen besonders aus England und Deutschland. LOFFLER (1943) berichtete über 27 derartige Kranke aus der Schweiz. DROLLER (1945) über 63. WELLER (1940) aus Ludwigsburg über 18 Fälle bei 155 Diabetikern (= 11,7% gegenüber nur 2,3% bei sonstigen Kranken). Aus England stammen weitere Beobachtungen von GRAHAM (Lit. bei MELLINGHOFF u. DUENSING). Auch ich sah mehrere derartige Fälle, die allerdings bisher nicht veröffentlicht wurden. Sie betrafen vor allem Soldaten zum großen Teil aus dem Felde. Besonders groß ist in dieser Richtung das Krankengut von MELLINGHOFF u. DUENSING (1950) mit 72 Fällen von Virushepatitis bei Diabetikern aus den Jahren 1940—48. KNICK berichtete kürzlich aus der BÜRGERSCHEN Klinik über 25 Fälle von Hepatitis des Jahres 1948. Hier waren 20% der Diabetiker daran erkrankt gegenüber nur 1,08% bei Stoffwechselgesunden. Fast alle diese Arbeiten umfassen nicht nur die Hepatitis epidemica infectiosa sondern auch die sogenannte homologe Serumhepatitis, die sich im klinischen Bild und Verlauf von ihr nicht trennen läßt.

Ergriffen werden alle Schweregrade des Dm. Der Verlauf ist anscheinend der gleiche wie bei Nichtzuckerkranken, also gewöhnlich sehr harmlos. Die Kohlenhydrattoleranz verschlechtert sich gewöhnlich zunächst, aber nicht immer, ist aber 3—6 Wochen nach Abklingen der Hepatitis in der Regel wieder die gleiche wie vorher. Dauernde Verschlechterungen scheinen sehr selten zu sein.

Die Ursache der Doppelerkrankung ist natürlich eine vermehrte Exposition der Diabetiker und deren größere Anfälligkeit wie die erwähnten Zahlen von WELLER zeigen. Therapeutisch wirken nach STOKES u. NEEFE Injektionen von  $\gamma$ -Globulin besonders günstig.

Als Leberschutz empfiehlt sich sonst am meisten eine sehr eiweißreiche Kost in Verbindung mit Methionin oral und Cholin parenteral.

Charakteristisch für den *Bronchiadiabetes* ist der braungelbe, manchmal dunkel kupferne Farbton der Haut, der in uncharakteristischen Fällen den Verdacht einer Addison'schen Krankheit nahelegen kann. Die gleiche Pigmentierung oft in viel ausgeprägter Art zeigen die inneren Organe, vor allem in der Bauchhöhle namentlich Leber und Pankreas. Manchmal sind sie nur da vorhanden, so daß im Leben die Diagnose gar nicht oder nur mit Vorsicht gestellt werden konnte. Das Pigment ist eisenreich, wahrscheinlich Hamochromogen oder ein Derivat davon. Auch im klinischen Bilde finden sich außer der Verfärbung einige charakteristische, die Diagnose erhärtende Züge: die mehr oder weniger starke Vergrößerung von Milz und Leber, das fast nie fehlende Vorhandensein von Urobilin oder Urobilino-gen im Harn, Gewichtsabnahme, Austrocknung, Hodenatrophie mit Impotenz und Haarausfall. Vereinzelt tritt auch Hamatoporphyrin im Harn auf. Der Diabetes gehört gewöhnlich der leichten oder mittelschweren Form an mit nur geringer Neigung zur Acidose. Die Beziehungen dieser Leberschädigungen zum Diabetes liegen nicht ganz klar. Da aber gleichzeitig mit den cirrhotischen Vorgängen in der Leber fast stets eine mehr oder weniger starke Pankreascirrhose mit oft reicher Bindegewebsbildung vorliegt, so hat es den Anschein, als ob die Veränderungen in Leber und Bauchspeicheldrüse koordiniert sind als parallele Folgeerscheinungen der gleichen Schädigung. Welcher Art diese ist, läßt sich schwer feststellen, für manche Fälle läßt sich anamnestisch der Nachweis von Alkoholismus oder Lues erbringen. Für den Hauptteil ist die Noxe aber vorläufig unbekannt. SHELDON sieht das Wesen der Erkrankung in einer Entgleisung des Eisenstoffwechsels in Gestalt einer Störung des Melaninstoffwechsels mit Ablagerung von Hamofuscin in kleinen Muskeln und Bindegewebe der tieferen Schichten der Epidermis, ferner in der Bildung eines eisenreichen Pigmentes in fast allen Organen. MALLORY

u. Mitarb. dachten an eine Kupfervergiftung ohne es beweisen zu können. Bei der Beurteilung der Pigmentierungen und Verwechslungen mit M. Addison möglich doch sind die Pigmente hier viel dunkler und auch in den sichtbaren Schleimhäuten abgelagert.

Gleichzeitig vorhandener Diabetes sichert die Diagnose. Zweimal beobachteten wir eine Kombination von Hamochromatose mit Addison. Therapeutisch erfordert der Bronzediabetes manimal sehr hohe Insulindosen in einem Falle von JOSLYN bis zu 1600 Fmh. tägl. WHITE (unter JOSLYN) empfiehlt parenteral Testosterine WILDER Vitamin A und B.

Interessant sind die Beziehungen zwischen Gallenwegkrankungen und Diabetes auf die KATSCH wieder die Aufmerksamkeit gelenkt hat. VARNY (7) leugnete solche Zusammenhänge, v. NOORDEY fand ein Zusammentreffen nur bei 23% seiner Diabetiker.

Daß Gallensteine den Hb. Haut belästen ist auch aus der Angabe von RADZOWITZ ersichtlich der bei 80% seiner Gallensteinkranken zeitweise eine Hyperglykämie beschrieb eine erstaunlich hohe Zahl.

Daß bei Diabetikern Gallensteine häufiger vorkommen als bei Nichtzuckerkranken ergibt sich aus einer Sektionsstatistik von WARREN der bei diabetischen Leichen in 30,7% bei nichtdiabetischen in 21,4% Gallensteine fand. FRZDMAN verzeichnet unter 1319 Obduktionen 248 Gallensteine bei Diabetikern. Die Zahlen für Deutschland, England und Schweiz liegen viel tiefer [vgl. BAILEY (2)] zwischen 3% in London und 10% in Deutschland (SCHÖTTE).

Der Nachweis der Gallensteine im Leben ist manchmal recht schwierig. TEDSTROM u. Mitarb. behaupten bei allerdings nur 70 genau untersuchten Diabetikern über 40 Jahre mit der Cholecytographik in 41% Gallensteine gefunden zu haben. Nur ein Teil dieser Kranken hatte Beschwerden.

BAILEY wendet sich in der neuesten Auflage von JOSLYNs Monographie sehr scharf gegen KATSCH und leugnet Zusammenhänge zwischen Cholecytopathie und Zuckerkrankheit.

Da wir heute annehmen daß der Zuckerkrankkeinenenerbt minderwertigen Inapparat besitzt so können Gallenwegkrankungen höchstens zu einer Manifestation einer vielleicht schon latent vorhandenen Krankheit führen. Dies aber tun sie in L. nicht so ganz selten.

Geht man aber um, kehrt von der Cholecytopathie aus so scheinen doch Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels hier häufiger zu sein als man früher annahm. Insbesondere scheinen Gallensteinkrankungen in der Anamnese von Diabetikern gar nicht so selten vorzukommen. Der von WORMANN einem Schüler von KATSCH an seinem Mergentheimer Material von 703 Fällen von Diabetes errechnete Prozentsatz von 24% von alter oder gleichzeitiger Cholezystitis dürfte wohl sicher zu hoch sein da einerseits das Mergentheimer Krankematerial etwas einseitig ist und andererseits ancheinend mit der Diagnose Cholecytopathie etwas freigebig umgegangen wurde. Noch höher sind die Zahlen von LILL & FLORES (1915) (29,9% bei 1009 Diabetikern). Obwohl ich auch seit vielen Jahren auf solche Zusammenhänge achte finde ich sie doch relativ selten (etwa 5% in unserem Material). Es ist die gleiche Zahl wie bei JOSLYN seinen Mitarb. in ihrem enormen Krankengut. Dagegen erinnere ich mich zahlreicher Fälle in denen vor allem bei erblich Belasteten im Anschluß an einen Gallensteinanfall oft auch hinterher eine deutliche Glykämie auftrat oder ein latenter Diabetes für einige Zeit manifest wurde. In dem großen Material von SCHNEEWEIß (1911) aus West Berlin mit 3148 Diabetikern und 5628 Nichtdiabetikern waren es bei der ersten Gruppe 29% gegenüber 8% bei Nichtzuckerkranken während bei 300 Sektionen des gleichen Autors die Zahlen für beide Gruppen sehr

1926 FLAUM MALMROS u. PERSSON (Lit. bei MELLINGHOFF u. DÜESING) aus Lund. In den letzten Jahrzehnten haften sich die Beobachtungen besonders aus England und Deutschland LOFFLER (1943) berichtete über 27 derartige Kranke aus der Schweiz DROLLER (1945) über 63 WELLER (1940) aus Ludwigshafen über 18 Fälle bei 155 Diabetikern (= 11,7% gegenüber nur 2,3% bei sonstigen Kranken). Aus England stammen weitere Beobachtungen von GRAHAM (Lit. bei MELLINGHOFF u. DÜESING). Auch ich sah mehrere derartige Fälle, die allerdings bisher nicht veröffentlicht wurden. Sie betrafen vor allem Soldaten zum großen Teil aus dem Felde. Besonders groß ist in dieser Richtung das Krankengut von MELLINGHOFF u. DÜESING (1950) mit 72 Fällen von Virushepatitis bei Diabetikern aus den Jahren 1940—48. KNICK berichtete kürzlich aus der Bösger'schen Klinik über 25 Fälle von Hepatitis des Jahres 1948. Hier waren 20% der Diabetiker daran erkrankt gegenüber nur 1,08% bei Stoffwechselgesunden. Fast alle diese Arbeiten umfassen nicht nur die Hepatitis epidemica infectiosa, sondern auch die sogenannte homologe Serumhepatitis, die sich im klinischen Bild und Verlauf von ihr nicht trennen läßt.

Ergriffen werden alle Schweregrade des Dm. Der Verlauf ist anscheinend der gleiche wie bei Nichtzuckerkranken, also gewöhnlich sehr harmlos. Die KH-Toleranz verschlechtert sich gewöhnlich zunächst, aber nicht immer, ist aber 3—6 Wochen nach Abklingen der Hepatitis in der Regel wieder die gleiche wie vorher. Dauernde Verschlechterungen scheinen sehr selten zu sein.

Die Ursache der Doppelerkrankung ist natürlich eine vermehrte Exposition der Diabetiker und deren größere Anfälligkeit, wie die erwähnten Zahlen von WELLER zeigen. Therapeutisch wirken nach STOKES u. NEERE Injektionen von  $\gamma$ -Globulin besonders günstig.

Als Leberschutz empfiehlt sich sonst am meisten eine sehr eiweißreiche Kost in Verbindung mit Methionin oral und Cholin parenteral.

Charakteristisch für den *Bron diabetes* ist der braungelbe, manchmal dunkel kupferne Farbton der Haut, der in uncharakteristischen Fällen den Verdacht einer Addison'schen Krankheit nahelegen kann. Die gleiche Pigmentierung, oft in viel ausgeprägter Art, zeigen die inneren Organe, vor allem in der Bauchhöhle, namentlich Leber und Pankreas. Manchmal sind sie nur da vorhanden, so daß im Leben die Diagnose gar nicht oder nur mit Vorsicht gestellt werden konnte. Das Pigment ist eisenreich, wahrscheinlich Hamochromogen oder ein Derivat davon. Auch im klinischen Bilde finden sich außer der Verfärbung einige charakteristische, die Diagnose erhaltende Züge: die mehr oder weniger starke Vergrößerung von Milz und Leber, das fast nie fehlende Vorhandensein von Urobilin oder Urobilino-gen im Harn, Gewichtsabnahme, Austrocknung, Hodenatrophie mit Impotenz und Haarausfall. Vereinzelt tritt auch Hamatoporphyrin im Harn auf. Der Diabetes gehört gewöhnlich der leichten oder mittelschweren Form an, mit nur geringer Neigung zur Acidose. Die Beziehungen dieser Leberschädigungen zum Diabetes liegen nicht ganz klar. Da aber gleichzeitig mit den cirrhotischen Organen in der Leber fast stets eine mehr oder weniger starke Pankreascirrhose mit oft reicher Bindegewebsbildung vorliegt, so hat es den Anschein, als ob die Veränderungen in Leber und Bauchspeicheldrüse koordiniert und als parallele Folgeerscheinungen der gleichen Schädigung, welcher Art diese ist, läßt sich schwer feststellen. Für manche Fälle läßt sich anamnestisch der Nachweis von Alkoholismus oder Lues erbringen. Für den Hauptteil ist die Note aber vorläufig unbekannt. SHELDON sieht das Wesen der Erkrankung in einer Entgleisung des Eisenstoffwechsels in Gestalt einer Störung des Melaninstoffwechsels mit Ablagerung von Hamofuscin in kleinen Muskeln und Bindegewebe der tieferen Schichten der Epidermis, ferner in der Bildung eines eisenreichen Pigmentes in fast allen Organen. MALLORY

u Mitarb dachten an eine Kupfervergiftung, ohne es beweisen zu können. Bei der Beurteilung der Pigmentierungen sind Verwechslungen mit M. Addison möglich, doch sind die Pigmente hier viel dunkler und auch in den sichtbaren Schleimhäuten abgelagert.

Gleichzeitig vorhandener Diabetes sichert die Diagnose. Zweimal beobachteten wir eine Kombination von Hamochromatose mit Addison. Therapeutisch erfordert der Bronzediabetes manchmal sehr hohe Insulindosen. In einem Falle von JOSLYN bis zu 1680 Einh. tagl. WHITE (unter JOSLYN) empfiehlt parenteral Testosterone. WILDER Vitamin A und B.

Interessant sind die Beziehungen zwischen Gallenwegserkrankungen und Diabetes. auf die KATSK wieder die Aufmerksamkeit gelenkt hat. LAUNYN (Z) leugnete solche Zusammenhänge. v. NOORDEY fand ein Zusammentreffen nur bei 2,3% seiner Diabetiker.

Daß Gallensteine den Kk. Haushalt belasten, ist auch aus der Angabe von PARNOWITZ ersichtlich, der bei 80% seiner Gallensteinkranken zeitweise eine Hyperglykämie beschrieb, eine erstaunlich hohe Zahl.

Daß bei Diabetikern Gallensteine häufiger vorkommen als bei Nichtzuckerkranken, ergibt sich aus einer Sektionsstatistik von WARREY, der bei diabetischen Leichen in 30,7%, bei nichtdiabetischen in 21,4% Gallensteine fand. FELDMAN verzeichnet unter 1319 Obduktionen 24% Gallensteine bei Diabetikern. Die Zahlen für Deutschland, England und Schweiz liegen viel tiefer (vgl. BAILEY (Z)), zwischen 3% in London und 15% in Deutschland (ASCHOFF).

Der Nachweis der Gallensteine im Leben ist manchmal recht schwierig. TEDSTROM u. Mitarb. behaupten, bei allerdings nur 70 genau untersuchten Diabetikern über 40 Jahre mit der Cholecystographie in 44% Gallensteine gefunden zu haben. Nur ein Teil dieser Kranken hatte Beschwerden.

BAILEY wendet sich in der neuesten Auflage von JOSLYNs Monographie sehr scharf gegen KATSK und leugnet Zusammenhänge zwischen Cholecystopathie und Zuckerkrankheit.

Da wir heute annehmen, daß der Zuckerkranke einen erblich minderwertigen Inselapparat besitzt, so können Gallenwegserkrankungen höchstens zu einer Manifestation einer vielleicht schon latent vorhandenen Krankheit führen. Das aber tun sie in E nicht so ganz selten.

Geht man aber umgekehrt von der Cholecystopathie aus, so scheinen doch Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels hier häufiger zu sein, als man früher annahm. Insbesondere scheinen Gallensteinerkrankungen in der Anamnese von Diabetikern gar nicht so selten vorzukommen. Der von WORMANN, einem Schüler von KATSK, an seinem Mergenthheimer Material von 703 Fällen von Diabetes errechnete Prozentsatz von 24% von alter oder gleichzeitiger Cholecystitis dürfte wohl sicher zu hoch sein, da einerseits das Mergenthheimer Krankheitsmaterial etwas einseitig ist und andererseits anscheinend mit der Diagnose Cholecystopathie etwas freigebig umgegangen wurde. Noch höher und die Zahlen von PAVEL u. FLORJA (1948) (28,9% bei 1000 Diabetikern). Obwohl ich auch seit vielen Jahren auf solche Zusammenhänge achte, finde ich sie doch relativ selten (etwa 5% in unserem Material). Es ist die gleiche Zahl wie bei JOSLYN u. seinen Mitarb. in ihrem enormen Krankengut. Dagegen erinnere ich mich zahlreicher Fälle, in denen vor allem bei erblich Belasteten im Anschluß an einen Gallensteinanfall oft auch hinterher eine deutliche Glykosurie auftrat oder ein latenter Diabetes für einige Zeit manifest wurde. In dem großen Material von SCHWEE WEISS (1946) aus W. u. L. Berlin mit 3188 Diabetikern und 8628 Nichtdiabetikern waren es bei der ersten Gruppe 29% gegenüber 8,7% bei Nichtzuckerkranken, während bei 300 Befragten des gleichen Autors die Zahlen für beide Gruppen sehr

viel höher aber ungefähr gleichhoch (38% zu 42%) liegen. Es unterliegt für mich keinem Zweifel, daß Gallensteinrankungen und Cholecystitiden eine Mehrbelastung des Inselapparates bedeuten können, der er unter Umständen nicht gewachsen ist. In den Fällen, in denen Infektionen und Fieber vorliegen, macht das nach dem früher Ausgeführten für das Verständnis keine Schwierigkeiten, während wir für unkomplizierte Fälle nur auf Vermutungen (mechanische reflektorische Einflüsse?) angewiesen sind.

Die Therapie der Gallenblasenerkrankungen ist die gleiche wie sonst auch. Das gilt auch hinsichtlich der Indikationen zu chirurgischen Eingriffen. RABINOWITZ fand bei solchen nur eine Mortalität von 4,0% gegenüber 5% bei Nichtzuckerkranken. Die gleiche Zahl (3,9%) gibt EISELE für das Krankengut von MCKITTRICK an, der JOSTLY Kranke operierte.

In der großen Todesstatistik über 8384 von JOSTLY u. Mitarb. (1946) spielen Gallenblasenerkrankungen mit 0,3% Todesursache nur eine minimale Rolle. In der letzten Zusammenstellung von 12281 Sektionen (1952) waren es auch nur 0,3%.

### Literatur

#### I Zusammenfassende Darstellungen (Z)

BAILEY C C. The digestive system in diabetes bei JOSTLY u. Mitarb. (Z) 8 Aufl. S. 51. 1946 — BOLLER P. Verdauungskrankheiten in Diabetes mellitus S. 407, herausgeg. von R. BOLLER. Wien u. Innsbruck: Urban & Schwarzenberg, 1950 — BOULIN R. Le diabète sucré 2. Aufl. L'expansion scientifique française. Editeur 1950.

MARBLE A. The digestive system in diabetes in JOSTLY u. Mitarb. (Z) 8 Aufl. S. 446. 1946 — MIROUZE J. Le foie diabétique. Aspects hormonaux. L'expansion scientifique française. Editeur 1951.

SCHLEISSNER. Über die Zusammenhänge zwischen Diabetes mellitus und Erkrankungen der Leber und der Gallenwege. Marburg: Bruer, 1933 — SHELTON J. H. Haemochromatosis. London: Oxford Univ. Press, 1935.

WARREN S. The pathology of diabetes mellitus 2. Aufl. 1933 und 3. Aufl. mit Le Compté 1952. Philadelphia: Lea & Febiger.

#### II Einarbeiten (erster Teil)

BAILEY C. The digestive system in diabetes bei JOSTLY u. Mitarb. (Z) 8 Aufl. S. 51. 1946 — BERNARD CL. Leçon sur le diabète. Paris 1877.

DROLLER. Brit. Med. J. 1946, 623.

EISELE Ann. Surg. 115, 107 (1943) — ENGEL A. Z. klin. Med. 141, 92 (1944).

FALTA W. Med. Klin. 193, 1157 — W. and W. FELDMAN. Diab. 8, 30, (1954) — FERGER. Z. klin. Med. 119, 81 (1931).

GLÉYARD. Lyon méd. 1490 — GRAY, HOOK and BATTY. Ann. Int. Med. 24, 72 (1946).

KATSCHE G. Arch. Verdauungs. Krkh. 43, 294 (1928) — Kurse arztl. Fortbild. 11, 1 (1930) — KLECKNER M. G. and others. Amer. J. Med. Assoc. 137, 147 (1955) — KRANZ.

JONES, ROOT and MALLORY. New England J. Med. 214, 1314 (1936).

MALLORY, PARKER and NYE. J. Med. Res. 42, 461 (1921) — MALINOS, WILANDER and HERNER. Brit. Med. J. 191, 936 — MARBLE, WHITE, BOGAN and SMITH. Arch. Int. Med. 62, 740, 751 (1938) — MARBLE A. and SMITH. Ann. Int. Med. 12, 159, (1939) — MENTZER, C.

Arch. Surg. 14, 14 (1927) — MEULENGRACHT E. zit. nach FALTA. Med. Klin. 193, 115 — MEYER. Arch. Int. Med. 47, 182 (1931).

PAVEL J. et J. FLORIA. Maladies de vésicule biliaire et diabète. Acta gastro-ent. belg. 10, 104 (1947).

QUINCKE H. Berl. klin. Wschr. 18, 6, 529.

RABINOWITZ. Canad. Med. Assoc. J. 14, 296 (1924) — Brit. J. Exper. Path. 1, 249 (1936).

SOMOGYI M. J. of Biol. Chem. 134, 31, (1946) — STOKES J. and VEELE J. Amer. Med. Assoc. 127, 144 (1945) — STRIECK F. Diabetes und Lebercirrhose. Dtsch. Arch. klin. Med. 1, 9, 167 (1935).

TEDSTROM, BOND, OLMYSTED and MOORE. J. Med. Assoc. 87, 1603 (1926) — TERBRUGEN. Klin. Wschr. 1937, 161.

VOLTA S. D. Arch. of Path. 31, 2, (1954).

WELTER H. Über Hepatitis bei Diabetes. Dtsch. med. Wschr. 1949, 1227 — WHITE P. zit. bei BAILEY C. C. — WORMANN W. Z. klin. Med. 108, 646 (1928).

#### Einarbeiten (weiter Teil)

ASCHOFF L. Pathologische Anatomie Bd. II. Spezieller Teil 4. Aufl. Jena: Gustav Fischer, 1919.

- BASSLER and PETERS zit nach BOLLER (Z) S 444 — BORDLEY Bull Hopkin Hosp 4 113 (1930) — BOULIN P Etude statistique de 70 cas de diabète bronché Presse méd 53 3-6 (1945) — BOULIN P et P UNFY Diabète bronché Acta gastro enterol belg 1- 540 (1949)
- JAKES W F New England J Med 919 44 (1953)
- KNICK H Hamato ene Hepatitis und Diabetes mellitus Dtsch Z Verd, usw Arch 10 93 (1950)
- LAWRENCE R D Hemochromatosis in three families and in a woman Lancet 1949 736 — LOFFLER W Über die Häufung von Icterus simplex bei Diabete Schweiz med Wochr 1943 195 — LOFF H u H FEINWEIN Konkordantes Auftreten von Lebercirrhose und Diabetes mellitus (Hämochromatose) bei einem en Zwillingen Dtsch Arch klin Med 90 53 (1959)
- MARBLE A and C C BAILEY Hemochromatosis Amer J Med 11 500 (1951) — MELLINGHOFF E u DIENING Virushepatitis bei Diabetes mellitus Dtsch Arch klin Med 186 569 (1950)
- SCHNEZWEISS J Dtsch med Wschr 19 8 1956
- WILDER R M Clinical diabetes and hyp insulinism S 09 Philadelphia W B Saunders Company 1940

#### c) Andere Pankreaserkrankungen

Der Inselapparat der Bauchspeicheldrüse kann im wesentlichen in 2 Formen erkranken entweder als Dm oder als Hyper Insulinismus. Im ersten Falle handelt es sich um eine Unterfunktionskrankheit im zweiten um ein Überfunktionsleiden. Betroffen sind in beiden Fällen nur die  $\beta$  Zellen des Inselapparates. Dieser enthält aber noch zwei weitere Zellarten die  $\alpha$  Zellen und die noch umstrittenen D Zellen von BLOOM von denen hier abgesehen werden soll. Gibt es auch eine Erkrankung der  $\alpha$  Zellen? Wir wissen darüber bisher nichts weder in morphologischer noch in klinischer Beziehung. Sicher ist nur daß die  $\alpha$  Zellen sich nicht an den diabetischen Veränderungen beteiligen weder quantitativ noch qualitativ. Auch die Funktion der  $\alpha$  Zellen ist noch nicht über jeden Zweifel geklärt. Sie werden teils als Produktionsstätten des DRUGSTEDTSchen *Lipocain* teils als Lieferanten des *Glucagon* von BURGER in der amerikanischen Literatur auch hyperglykämisch glykogenolytischer Faktor (HGF) genannt betrachtet. (Naheres darüber im theoretischen Teil S 598)

Nach den neuesten Untersuchungen von SUTHERLAND u Mitarb sowie GAEDE FERNER u CASTRUP u a (Lat bei BURGER) ist es aber äußerst wahr scheinlich daß die  $\alpha$  Zellen die Produzenten des Glucagons sind. Theoretisch ist es durchaus möglich daß es einen Glucagondiabetes gibt oder daß sich das Glucagon kontransular beim Dm beteiligen kann aber vorläufig fehlt noch jeder Beweis dafür. Auch morphologisch sind bisher in W noch keine Hypertrophien vermehrte Aktivität oder Zellvermehrung festgestellt worden aber die Histologie der  $\alpha$  Zellen steht trotz der genannten außerordentlich wichtigen Arbeiten noch zu sehr in ihren Anfängen.

Eine weitere Frage betrifft die Beziehungen zwischen innerer und äußerer Sekretion des Pankreas. Schon ältere Autoren wie v HANSEMAN LOMBROSO u HERXHEIMER hatten vermutet PRATT u SPOONER haben zuerst die Behauptung aufgestellt daß eine Störung der äußeren Sekretion zu einer Verminderung der inneren führe aber erst LA BARRE u seine Mitarb haben hier eine Klärung gebracht. Nach diesen Untersuchungen führt eine Behinderung des Abflusses des äußeren Sekretes zu einer Reduktion der Insulinsekretion. Kommt es durch Unterbindung der Ausführungsgänge zu einer Entartung der Drüse so steigt nach Zuckerinjektion die Insulinproduktion wieder an. Umgekehrt bedingt Hyperinsulinämie eine Abnahme der äußeren Sekretion. Nach diesen Experimenten mußte man beim Dm auch Störungen der äußeren Sekretion erwarten. Diese sind aber anscheinend sehr selten und wenn sie überhaupt beobachtet werden (JONES CASTLE MULHOLLAND u BAILEY) so bewegen sie sich in entgegengesetzter Richtung wie im Tierexperiment. Es kommt zu einer Hypochylie mit herabgesetzter Wirksamkeit der Pankreasfermente. Die Inselerkrankung steht

anscheinend auch morphologisch niemals auf das exkretorische System über wie Inselsystem und Excretordrüsen trotz aller Nachbarschaft und vielleicht sogar genetischer Beziehungen sehr scharf voneinander geschieden sind Auch in der Sonderanlage beider Systeme bei einzelnen Tierarten (z B Selachiern) kommt das zum Ausdruck

Es ist daher auch nicht erstaunlich daß eine *Entzündung des Pankreas* nur selten den Inselapparat mitbetrifft und so einen D m bedingt Akute Pankreatitis mit und ohne Fettgewebsnekrose führt häufiger zeitweise zu einer Hyperglykämie (SHUMAKER u a) seltener zu einer Glykosurie Es kann aber auch zu einem echten D m kommen wie die Beispiele auf S 596 und Beobachtungen von CALDWELL sowie HOIGUÉ und ZOLLIKOFER zeigen zu einem Sekundärdiabetes wie KATSCH (1928) ihn bezeichnet

WARFIELD beschrieb 11 Fälle dieser Art darunter 4 eigene ÜBER (Z) 16 wobei er annimmt daß ein hereditär belasteter Inselapparat vorliegt (weitere Lit und eigene Beobachtungen bei JOSLIN u Mitarb 1946 S 207) Autoptisch wurde sie von WARREN in 2 4% seiner 484 Diabetessektionen festgestellt

Ähnlich wie die akute Pankreatitis wirken Schuß und Stichverletzungen sowie schwere stumpfe Gewalteinwirkungen hier sogar manchmal wie in dem einen von mir beobachteten und später ausgeheilten Falle bei einem von Geburt an höchstwahrscheinlich normalen Inselapparat

Seltener schließt sich ein Diabetes an eine chronische Pankreatitis an wenn wir von linscher Form (Lat bei FALTA) und der sekundären cholecystopathischen die schon besprochen wurde absehen Die chronische Pankreatitis ist sehr viel häufiger als die akute wird aber oft übersehen oder falsch gedeutet wie KATSCH mit Recht betont Linksschmerzen mit HEUSCHER Zone und Schretanomalien sind die führenden Symptome [nähere Diagnostik bei KATSCH u Mitarb (Z)]

KATSCH hat mehrere solche Fälle beschrieben und zusammengestellt und neuerdings hat auch HOFF [zit bei KATSCH (Z)] wieder auf ihre Bedeutung hingewiesen

Auch für mich unterliegt es keinem Zweifel daß eine chronische Pankreatitis einen D m auslösen kann aber wahrscheinlich nur wenn es sich um ein kongenital minderwertiges Inselsystem handelt

Auch Pankreassteine können zu einem Diabetes führen Die erste derartige Beobachtung stammt schon 1788 von CAWLEY An und für sich sind solche Steine schon eine sehr seltene Erkrankung DILLON (Lit bei WARREN LE COURTE) fand unter 2800 Autopsien des Pennsylvania Hospitals nur 2 Fälle und nur einer von ihnen hatte im Leben eine Glykosurie OSER bespricht 1893 die ersten 70 Fälle Von LUDINS 542 Leichen hatten 5% Steine SEEGER konnte bis 1928 nur 104 in der Literatur auffindig machen davon 24 mit Glykosurie oder D m verzeichnet die Mayo-Klinik berichtet über 20 In den letzten Jahren sind noch 39 neue von GAMBILL u PUGH nur zum Teil mit D m kompliziert dazugekommen JOSLIN sah in seinem gewaltigen Krankengute nur 3 NAUNYN u C v NOORDEN haben anscheinend überhaupt keine beobachtet

Auch im autoptischen Material von Diabetikern sind Pankreassteine außerordentlich selten So beobachtete WARREN sie bei 527 Sektionen nur dreimal

Ich sah 2 derartige bisher nicht beschriebene Fälle von denen einer mit charakteristischem Röntgen und Sektionsbefund hier kurz wiedergegeben sei

51-jähriger Reichsbahnoberrat A Dy 29 4 31 in bewußtlosem Zustand von Mergentheum in die Klinik eingeliefert Anamnese von den Angehörigen anscheinend keine erbliche Belastung häufiges Potatorium 1927 Auftreten eines Diabetes anscheinend auch damals schon Lebervergrößerung zeitweise leichter Ikterus Seit August 1930 zunehmender Asthenie und Insulinbehandlung von SCHONPUSS (Frankfurt a M) Pancreassteine vermutet Bei der Aufnahme Coma hepaticum mit typischem Foetor Subikterus Urobilin und Urobilinogen ++ starker Ascites Leber nicht zu fühlen Im Urin 28 09 g Zucker Aceton +

Blutzucker 0 280° Rest N ■ mg° In der Folge t kh Stoffwechsel be 80—100 ■ kh und 50—70 E Insulin normalisiert Aufhoel prozent ° ntravenöse NaCl Losun en Cardiazol Lobelin Bese tigung des ausgesp enenen Komas aber meist mehr oder weni er desorientiert meist kritiklose Euphorie heiratet in diesem Zustand seine Haushälterin

Pönt enologisch ein breites Band von Hallschatten die mindestens zum Teil auf Pankreassteine sehr verdähtig sind 66 Liter Aszitespunkt on mit s = 100 Ryalta negativ steril ■ 6 nach vorausgegangen erer le eit fieberhafter Bronchitis erneutes s hweres Coma hepat cum mit Ex tus am 6 ■

Klinische Diagnose Lebercirrhose mit Aszites und varicosen Blutungen hochgradige Chalkose von Gallenblase und Pankreas mit ■ abetes (Pankreasirrhose ?) Bronchopneumonische Herde?



Abb 61 Pankreas Abb d g a d Dr s g d P k s k kung  
n KAT OS u d GELLOW H add no M d Md III 4 4 f 19 3)

Obdktion (Dr WILDER vom Pathologischen Institut Würzburg) Anatomische Diagnose Pankreassteine Ranula pancreatica Atrophie des Pankreas Lebercirrhose Oesophagus varicosen Aszites Bronchopneumonie Lungenodem Zahlreiche Steine bis zu kirschenkerngröße im Pankreas Pankreasparenchym bis auf makroskopisch kaum erkennbare Reste reduziert und durch hartes und derbes Narbengewebe ersetzt Keine Gallensteine

Es unterliegt wohl keinem Zweifel daß in diesem Falle der D m durch ■ zahlreich zum Teil sehr großen Steine und d edadurch bedingte Pankreasirrhose bedingt war

Die Diagnose der Pankreassteine kann erhebliche Schwierigkeiten bereiten und wird im Leben oft nicht gestellt In typischen Fällen kommt es zu heftigen Koliken die aber im Gegensatz zu anderen in der Mitte des Lebes lokalisiert werden Verwechslungen mit Cholelithiasis Ulcus oder Colicospasmen sind fast die Regel Gewöhnlich bringt erst die Röntgenuntersuchung die Aufklärung aber auch die kann manchmal versagen wenn die Steine sehr klein sind Immer bestehen partielle Sekretstauungen die zu Entzündungen der Ausführungsgänge und Übergrößen auf das sekretorische Parenchym im Sinne einer partiellen oder generalisierten Pankreatitis führen

LAZARUS fand in 40% seiner Steinkranken Störungen des kh Stoffwechsels davon meist manifesten Diabetes



Auch Abscesse Nekrosen Cysten und Pseudocysten des Pankreas können zu diabetischen Störungen führen

Hinsichtlich des Pankreascarcinoms sei auf das Kapitel maligne Tumoren verwiesen

Zum Schluß noch ein Wort über die Folgen einer Totalentfernung des Pankreas wie sie manchmal wegen Carcinom schwerer Lithiasis Insulinom usw. erforderlich ist. Nach WIPPLE ROCKEY COLDNER u. CLARK RICKETTS DIXON u. a. kommt es dann zur Entwicklung eines Dm, der aber merkwürdigerweise schon mit 30–40 E kompensiert werden kann, vermutlich wegen Fortfall der hyperglykämisch wirkenden  $\alpha$  Zellen der Lieferanten des Glucagons. Im ganzen sind bis 1954 25 Fälle von totaler Pankreasektomie beim Menschen mitgeteilt (Lit. und eigene Beobachtungen bei DITURI).

### Literatur

#### I Zusammenfassende Darstellung (Zit.)

Neueste Zusammenfassung bei G. KATSCHE u. GULZOW: Die Krankheiten der Bauchspeicheldrüse. Dieses Handbuch 4. Aufl. Bd. III/2 1953.

#### II Einarbeiten

LA BARRE et G. BOOLEMANN: C. r. Soc. Biol. Paris 108 227 (1931). — LA BARRE J.: Verh. der Ges. für Verdg. u. Stoffwechselkrk. 14. Tagg. S. 290 1938. — LA BARRE et P. DESTREZ: Arch. internat. Physiol. 31 121 (1939). — BLOOMZIT bei WARREY u. LE COMPTE — BURGER M.: Insulin und Glukagon zit. inn. Med. 2 311 (1947).

CALDWELL R. K.: New England J. Med. 251 228 (1954). — CRAWLEY T.: London Med. J. 4 289 (1788).

DITURI B.: New Engl. J. Med. 251 13 (1954). — DIXON, C. F. u. a.: Total pancreatectomy for carcinoma of the pancreas in a diabetic person. Arch. of Surg. 69 619 (1946).

GAEDE FERNER u. KASTRUP: Klin. Wschr. 1950 388. — GAMBILL E. E. and D. U. PUGH: Pancreatic calcification. Study of clinical and roentgenologic data on 39 cases. Arch. Int. Med. 51 301 (1948). — GOLDNER, W. and H. E. CLARK: J. Clin. Endocrin. 4 194 (1944).

HANSELMANN D. v.: Z. klin. Med. 26 191 (1894). — HERXHEIMER, G.: Dtsch. med. Wschr. 1906 890. — HOIGUÉ A. u. H. ZOLLIKOFER: Schweiz. med. Wschr. 1954 539.

JONES CH. M. W. B. CASTLE H. B. VULHOLLAND and F. BAILEY: Arch. Int. Med. 30 315 (1925).

KATSCHE G. u. J. BRINCK: Krankheiten der Bauchspeicheldrüse. In: Handbuch der inneren Medizin 3. Aufl. Bd. III/2 S. 1010 1938.

LARSEN Z. klin. Med. 51 90 (1904) 5 146 (1904). — LOUBROSO U.: Arch. di Funct. 3 205 (1906). — LUDIN: Arch. Verdauungs. krk. 63 273 (1938) u. mit SCHNEIDEGGER: Klin. Wschr. 1941 690.

OSER: Practice diseases of the liver S. 11 Philadelphia Lea & Febiger 1911.

PRATT J. and L. H. SPOONER: Arch. Int. Med. 24 665 (1911).

RICKETTS H. u. a.: Effects of total pancreatectomy in a patient with diabetes. Amer. J. Med. 1 229 (1946). — RICKETTS H. T.: The diabetes of totally depancreatized man. New York Diab. Assoc. Ser. 32 1 (1948). — ROCKEY Ann. Surg. 115 603 (1943).

SEGER: Radiology 10 125 (1928). — SHUMAKER: Ann. Surg. 112 177 (1940).

WARFIELD J.: Amer. Assoc. 89 634 (1927). — WARREN S. and LE COMPTE: The Pathology of Diabetes mellitus 3. ed. Philadelphia Lea & Febiger (1952).

#### 1) Andere Stoffwechsel- und innersekretorische Erkrankungen

An erster Stelle ist hier die Fellsucht zu nennen. Hier liegt nicht nur die weitaus häufigste sondern auch die wichtigste Kombination des Dm vor, wichtig vor allem darum, weil hier auch kausale Beziehungen bestehen. Vor allem JOSLIN hat immer wieder auf die Bedeutung dieses Zusammentreffens hingewiesen und in dieser Pichtung ein großes Zahlenmaterial vorgelegt [JOSLIN u. Mitarb. (1946 S. 68) vgl. auch VILLALOBOS und RODRIGUEZ (1951)]. Jenseits des 50. Lebensjahres ist Dm bei Untergewichtigen selten. Je stärker das Untergewicht zu Beginn der Erkrankung, um so geringer bei Erwachsenen die Wahrscheinlichkeit diabetisch zu werden. Unter 4596 Zuckerkranken von JOSLIN waren 78,5% der Männer und 63,3% der Frauen mindestens 5% übergewichtig zur Zeit ihres Maxi-

malgewichtes Nimmt man das Gewicht zu Beginn des D m so sind die Zahlen etwas niedriger (62 7% bei Männern 67 4% bei Frauen) Eine ausgesprochene Fettsucht d. h. ein Übergewicht von mindestens 20% lag bei Männern in 51% bei Frauen in 59 3% vor Etwas niedriger sind die Zahlen von C v NOORDEY u ISAAC (Z) mit 30% von SECREL für UMBERS Kranke mit 34% und bei unseren Patienten mit 38%

Fast immer ist der Diabetes die zweite Krankheit Die Fettsucht disponiert zweifellos zu D m Zum Teil bestehen hier auch erbliche Zusammenhänge Die Fettsucht wird noch stärker vererbt als die Zuckerkrankheit Die angegebenen Prozentsätze bewegen sich zwischen 40—90% (lat bei HANHART) Beide Krankheiten kommen gehäuft in den gleichen Familien vor Trotzdem liegt meist eine exogene Fettsucht vor worauf C v NOORDEY mit Recht hinweist

Die Ursache für den sekundären D m ist zweifellos die dauernde vermehrte Belastung des Inselsystems bei Überernährung und Fettbildung so daß dieses schließlich bei Minderwertigkeit zum Erliegen kommt So konnten ALLEN u Mitarb schon 1919 bei partiell pankreatektomierten Hunden durch Überernährung vor allem mit Fetten einen D m hervorrufen In die gleiche Richtung weisen zahlreiche klinische Beobachtungen mit der Feststellung daß die Zuckerkrankheit bei latentem D m manifest wird sobald ein gewisses kritisches Körpergewicht überschritten wird

Die ungeheure Bedeutung des Ernährungszustandes für Auftreten Entwicklung und Verlauf geht am eindrucksvollsten aus den Erfahrungen beider Weltkriege und Nachkriegsjahre hervor (vgl das Kapitel Mortalität und Morbidität S 559) Todes- und Krankheitsziffern sinken mit zunehmender Dauer und Stärke der Unterernährung ab und sind heute wo die Ernährung wieder normal ist mit zunehmenden Gewichten wieder stark erhöht In der seinerzeit von mir geschaffenen Würzburger Diabetikerbetreuungsstelle hatte die Zahl der Neuerkrankungen bereits 1919 um das Dreifache gegenüber den Vorjahren zugenommen (Mitteilung H W HERRING)

Für die Therapie der Kombinationskrankheit Diabetes — Fettsucht ist die Adipositas maßgebend Die Behandlung ist hier die gleiche wie sonst bei diesem Leiden (vgl das entsprechende Kapitel S 436)

Im Gegensatz zur Fettsucht ist die Kombination Diabetes — Gicht außerordentlich selten Das ist schon durch die Seltenheit der Gicht an sich bedingt Diese geht besonders aus den großen Mortalitätsstatistiken hervor

So fanden GUDZENT und HOLZMANN in Berlin unter 32069 Sektionen nur 76 = 2 4% ENREYMAN in München unter 22568 Autopsien nur 30 = 1 3% FÜTSCHER in London unter 18000 Obduktionen 6 = 3 1% Gichtiker

In den Jahren der beiden Weltkriege und hinterher hat in Europa besonders Deutschland die Gicht noch weiter stark abgenommen

Die Angaben über das Vorkommen von Gicht bei Diabetikern wechseln sehr liegen aber in allen Fällen sehr niedrig NAUYN (Z) gibt 2 3% für Straßburg CATTANI 0 5% für Neapel KULZ für Bonn 3 4% C v NOORDEY für Frankfurt und WICK 8% UMBER 5% GRAFE 1 2% (weitere Lit bei LOFFLER u KOLLER)

Abnorm niedrig sind die Zahlen von JOSLYN u Mitarb unter 1000 Zuckerkranken nur 1 Gichtiger = 0 7%

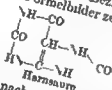
In allen Fällen mit Ausnahme der JOSLYN'schen Zahl liegen die Werte weit über der Häufigkeit des Vorkommens von Gicht bei Nichtdiabetikern Es besteht daher meines Erachtens kaum ein Zweifel daß der Gichtiker zu D m neigt Es ist das ohne weiteres verständlich da beide Krankheiten in hohem Maße erbbedingt sind und in einzelnen Familien gehäuft vorkommen In der Regel entwickelt sich der D m als zweite Krankheit nach langjährigem Bestehen einer Gicht (MIKOWSKI) Gewöhnlich ist es ein leichter Altersdiabetes oft gekennzeichnet durch hohe

# Die Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels

Blutzuckernwerte und schwierige therapeutische Beeinflussbarkeit (C v Noordey) Manchmal werden die Gichtanfälle durch hinzutretende Zuckerkrankheit günstig beeinflusst (Makowski) Französische Autoren sprachen von einem Diabetes alternans d. h. von einem Wechsel von gichtischen und glykosurischen Anfällen Eine sekundäre einsetzende Gicht verschlimmert oft den primären Diabetes (Boyardat) Die Behandlung dieser Kombinationskrankheit stößt auf keine Schwierigkeiten (Kapitel)

Die Behandlung dieser Kombinationskrankheit stößt auf keine Schwierigkeiten (Kapitel)

Anhangsweise sei erwähnt, daß neuere experimentelle Untersuchungen sehr enge Beziehungen zwischen D m und Harnsaurestoffwechsel nahelegen Carr fitz beschrieb 1918 geradezu einen Harnsaurediabetes, indem er bei SH arm ernährten Kaninchen mit sehr niedrigen Blut Glutathiongehalt durch intraperitoneale Injektionen von Harnsäure eine langdauernde Hyperglykämie erzielen konnte Ob diese Beobachtungen die bisher übrigens nur zum Teil (Baker) bestätigt wurden für die genuine menschliche Zuckerkrankheit von Bedeutung sind scheint nur vorläufig sehr fraglich Immerhin erblickt hier Josly für die Zukunft therapeutische Möglichkeiten vielleicht im Sinne einer Glutathiontherapie des D m Theoretisch sind auch nahe Beziehungen zwischen Harnsäure und Alloxan gegeben wie folgende Formelbilder zeigen



Das Alloxan ist demnach um 1 Harnstoffradikal armer als die Harnsäure Außerhalb des Körpers kann Harnsäure wie schon Lieber und Wotter 1838 feststellten leicht in Alloxan übergeführt werden Torsey und Ruben glauben daß Alloxan im intermediären Stoffwechsel auftritt und in den Organen zu finden sei was allerdings Karner u Mitarb leugnen (Lit bei C Baker u E Frank (Z)) Vorläufig spricht nichts dafür daß es in der Genese des menschlichen D m eine Rolle spielt obwohl beide Formen der Zuckerkrankheit sehr große Ähnlichkeiten miteinander besitzen

Von innersekretorischen Störungen [vgl dazu auch mein Referat (1951)] beim D m sind vor allem die Sexualorgane betroffen und zwar meist sekundär Im potentio coeundi oder generandi oder beides ist ein sehr häufiges und manchmal sehr frühes Symptom der Zuckerkrankheit C v Noordey sah es in seinem großen Material im zeugungsfähigen Alter bei 50% seiner Kranken Josly u Mitarb halten sie für relativ selten Wichtige Lebensentscheidungen vor allem die Frage der Eheschließung werden durch solche Ausfallerscheinungen oft sehr beeinflusst Nachgewiesene Impotenz ist immer soweit der Arzt etwas sagen hat eine Kontraindikation vor allem wenn auch eine Impotentia coeundi besteht die in der Regel das Eheglück ruiniert Die isolierte Impotentia generandi ist nur entscheidend wenn auf kinderentscheidender Wert gelegt wird C v Noordey und Isaac (Z) widersprachen ganz generell das Heiraten vor dem 30. Lebensjahr beim diabetischen Manne und in höherem Alter auch dann wenn die h. h. Toleranz unter 150 g/Tag liegt Wir empfehlen diese Forderungen vor allem die 2 zu rigoros da wir heute dank dem Insulin durch zweckmäßige Behandlung und Lebensweise oft die sexuelle Leistungsfähigkeit wieder herstellen können Nur sehr schwere Diabetiker sollten nicht heiraten Im übrigen muß die oft recht schwierige Entscheidung nach der Sonderlage des Einzelfalles unter Berücksichtigung auch der menschlichen Seite getroffen werden Der Arzt darf hier nicht zu sehr Schicksal spielen Auf die Frage der Eheschließung beim Zuckerkranken wird noch später näher eingegangen werden

Auch die Sexualfunktionen der Frau können unter einem gleichzeitig bestehenden D m leiden. Die Libido ist oft herabgesetzt, besonders in schweren Fällen die Menopause manchmal beschleunigt. Öfter bestehen Amenorrhöen, die aber meist unter zweckmäßiger Behandlung wieder verschwinden.

Die Frage der Fertilität und Schwangerschaft wird in einem Sonderkapitel später behandelt werden.

Unter den anderen Inkretdrüsen steht die *Hypophyse* bzw. deren Vorderlappen durchaus an erster Stelle [vgl. die Zusammenstellung von BARTELHEIMER (Z) (1940)]. Sie spielt wie experimentelle und klinische Untersuchungen vor allem der letzten Jahre ergeben haben, für die Entstehung und Gestaltung des D m eine maßgebende Rolle.

Von den experimentellen Ergebnissen seien nun die wichtigsten hier erwähnt (näheres und Lit. im theoretischen Teil S. 560). HOUSSAY u. Mitarb. fanden als erste, daß die Entfernung der Hypophyse den Pancreasdiabetes bessert oder zum Verschwinden bringt.

Werden Hypophyse und Pankreas entfernt, so ist das Verhalten des Kohlenstoffwechsels völlig von der Größe der Kohlenstoffzufuhr abhängig (vgl. die Zusammenfassung von HOUSSAYS Arbeiten in den letzten 25 Jahren in seiner Monographie 1942). Nachdem schon HOUSSAY gezeigt hatte, daß der Pankreasdiabetes durch Hypophysenvorderlappenextrakte verschlechtert wird, gelang es 1937 LΟΥΓΟ durch immer wiederholte derartige Injektionen besonders wirksamer Präparate einen echten permanenten Diabetes mit typischen irreversiblen Inselveränderungen zu erzeugen. Ursache dafür ist nach DOBRY u. LUKENS die chronische Hyperglykämie, die schließlich das Inselsystem zum Erliegen bringt, da Hyperglykämie und Inselzellen schädigung meist Hand in Hand gehen.

Insulin bei Kohlenstoffarmer und fettreicher Kost verhindert in der Regel den Hypophysendiabetes (HAIST, CAMPBELL und BEST) und läßt die  $\beta$  Zellen intakt.

Auch beim genuinen menschlichen D m kann der Hypophysenvorderlappen eine entscheidende Rolle spielen. Sämtliche Über- und Unterfunktionszustände bedingen in einem hohen Prozentsatz Veränderungen des Kohlenstoffumsatzes. Die Akromegalie geht nach CUSHING, DAVIDOFF, BORCHARD, ROOT (Z), ATKINSON u. a. in einem hohen Prozentsatz der zwischen 20—40 % schwankt mit einer Glykämie in 12—17 % mit einem permanenten D m einher, der durch gewisse Besonderheiten gegenüber dem gewöhnlichen D m ausgezeichnet ist. Diese bestehen in einer gewissen Unabhängigkeit der Glykämie von der Höhe der Kohlenstoffzufuhr, einer verminderten Ansprechbarkeit auf Insulin bis zu weitgehender Resistenz und sehr selten auch eigenartigen paradoxen Insulinreaktionen. Das Inselorgan zeigt meist die gleichen Veränderungen wie beim primären Inseldiabetes.

Bei der zweiten Überfunktionskrankheit des Hypophysenvorderlappens, dem *McCusings* finden wir die gleichen starken Einwirkungen auf den Kohlenstoffumsatz. Auch hier besteht nach DAVIDOFF, CUSHING u. a. eine Glykämie in 20 % (eigentlich D m in 10—20 %) (RAAB, KYLIN, BARTELHEIMER u. a. [Lit. bei BARTELHEIMER]). Merkwürdigerweise fanden ROOT und WHITE (Z) in dem ungeheuer großen Krankengut von JOSLIN (etwa 40.000 Fälle) nur 2 Kranke mit sicherem *McCusings*, ein sicheres Zeichen, wie selten diese Komplikation bei D m ist. Über 5 Fälle von D m infolge Hypophysenvorderlappenkrebs berichteten kürzlich (1956) BRENNAN u. Mitarb. mit 3 Heilungen. Über das HOUSSAY Phänomen beim Mann findet sich auch eine Mitteilung bei POULSON (1953) sowie McCULLACH u. Mitarb. (1954).

BARTELHEIMER (Z) hat versucht, auch bei anderen Zuckerkranken die keine sichere hypophysäre Erkrankung erkennen lassen, hypophysäre Züge zu entdecken und hat dementsprechend besondere Typen wie akromegalen Typ, Cushing Typ

# Die Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels

oder MORAWI Typ mit der Trias Fettsucht, Iridismus und Hyperostosis frontalis aufgestellt. Wenn auch gewiß leichte hypophysäre Funktionsanomalien häufiger vorkommen als man früher annahm, so gehört doch meines Erachtens eine große Phantasie dazu häufiger die genannten Typen herauszufinden. Monosymptomatische Bilder wie etwa eine Hyperostosis frontalis die viel häufiger ohne Dm vorkommt sind viel zu eindeutig um etwas über die Funktion der Hypophyse auszusagen. Das geht nur auf Grund sorgfältiger Funktionsprüfungen die allerdings heute leider zum Teil noch recht unbefriedigend und stützig sind. Die wichtigsten seien hier kurz erwähnt: Vergrößerungen der Sella turcica im Röntgenbilde, ophthalmoskopische Veränderungen erhöhter Grundumsatz oder herabgesetzte spezifisch dynamische Wirkung erhöhter Veränderungen der Nierenschwelle (OBERNDORFF) Belastungsproben mit Aa Insulin und Adrenalin Störungen des Wasserhaushaltes Blutdruckveränderungen nach Kurzwellenbestrahlung der Hypophysengegend (SCHLIEFFHAUSEN) Insulinresistenz und schließlich auch eine gewisse Periodizität im subjektiven und objektiven Ablauf der diabetischen Symptome für die meine Darstellung im Hdb der inneren Med 4 Aufl Bd VII/2 S 186 (1905) ein ein drucksolches Beispiel gibt. Nur bei positivem Ausfall eines großen Teils dieser Proben darf meines Erachtens eine hypophysäre Überfunktion angenommen werden. Für alle trifft es nie zu.

BARTHELMEIER u Mitarb haben versucht den besten Weg Klarheit zu bekommen zu beschreiben nämlich die diabetogene Substanz des Vorderlappens im Blute zu bestimmen. Vorläufig gelingt das allerdings noch nicht doch konnte BARTHELMEIER in einigen Fällen mit einer modifizierten JOERSSchen Methode corticotrope Stoffe im Blutserum nachweisen.

Es ist wohl richtig daß ein Teil der diabetogenen Vorderlappenwirkung über die Nebennierenrinde geht wie zuerst J. BAUER vermutete. In gleichem Sinne spricht auch der Befund von LOGO u LUCKENS daß Hypophysenvorderlappenpräparate bei nebennierenlosen Tieren unwirksam sind. So ist der Nachweis einer vermehrten Produktion des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) doch von erheblichem Interesse selbst wenn man nicht ohne weiteres annimmt daß dieses Hormon ein Indicator für die gesamte außerordentlich vielfältige Funktionstätigkeit des Hypophysenvorderlappens ist.

Zuverlässige ACTH Tests sind in den letzten Jahren von amerikanischen Autoren besonders THORNE u Mitarb ausgearbeitet worden. Sie sind allerdings brauchbar nur bei intakten Nebennieren vermehrte Cortisonbildung Steigerung der Eosinophilen im Blute und vermehrte Ausscheidung von 17 Ketosteroiden im Harn sprechen für gesteigerte ACTH Produktion.

Der Dm bei Hyperpituitarismus ist fast stets die zweite Krankheit. Es ist anscheinend eine sehr große Rarität daß bei einer bestehenden Zuckerkrankheit sich sekundär eine Hypophysentumor entwickelt. Ebenso wie eine Überfunktion wirkt sich auch eine Unterfunktion des Hypophysenvorderlappens im Hb Stoffwechsel aus. Ganz analog wie in den Tiersuchen von KOSSELY u a resultiert eine Abschwächung eines vorhandenen Dm allerdings liegen bisher nur etwa 1/2 Dutzend Beobachtungen einer Kombination von Dm mit SIMMONDScher Kachexie vor so von BERROVI u EKLAVDO SCHOTT, FELDMAN, WEISSENBERGER, ALMA und SHORTS. Die Fälle sind sehr verschieden gelagert. Mehrfach bestanden Komplikationen mit vorausgegangen oder noch bestehenden Infekten. Allen gemeinsam ist die oft sehr erhebliche Besserung des Hb Stoffwechsels und die Steigerung der Insulempfindlichkeit. Beides ging zurück wenn Vorderlappenpräparate oder Hypophysentransplantationen zur Besserung der Kachexie verwandt wurden.

Sehr interessant ist eine neuere Beobachtung von OBERDISSE bei einem großen Hypophysentumor der zu einem D m geführt hatte der dann nach Exstirpation durch Prof. TONNIS völlig verschwand. Auch Röntgenbestrahlung der Hypophyse kann manchmal günstig wirken (BALFOUR und SPRAGUE) und sollte in nichtoperablen Fällen stets versucht werden. Außerst selten ist die Kombination von D m mit Diabetes insipidus. GREEKE u. GIBSON (Lat. bei MALONEY) konnten bis 1939 nur 20 Fälle dieser Kombination in der Weltliteratur ausfindig machen. Dazu sind nur wenig neue, so von MALONEY, RUTLEDGE und PYNKASSON hinzugetreten.

Selbst Diabeteskeniker mit so großer Erfahrung wie C. v. NOOPDEN UMBER und FALTA beobachteten nie diese Verbindung und sogar JOSLIN nur einmal, wobei der D m die zweite Krankheit war.

Als Beispiel für diese Raritäten sei folgende eigene Beobachtung mitgeteilt.

9jährige Frau B. W. keine erbliche Belastung. 1924 nach der Geburt auffallende Gewichtszunahme mit starkem Durst und großer Mattigkeit vermehrter Haarwuchs im Gesicht. Menstrues verstärkt und verlängert. 1927 190 kg Gewicht. In den letzten Monaten 10–17 tgl. über 6 Liter Wasser getrunken (nachts Eimer vor dem Bett). November 1927 Auftreten von Fieber, Husten, Auswurf. Anfang Dezember zuerst Fieber, dann von Zucker. Entwicklung starker Stumpfheit mit Depression.

Bei der Aufnahme in die Klinik am 3. Dezember 1927 138 kg bei 159 cm Größe. Ungehobenes Fettpolster besonders am Stamm. Bauchumfang 153 cm, fast tierischer Blick. Bartwuchs am Kinn und Backen 30–3. Temperatur 120 Puls 40 Atmung Herz verbreitert mit systolischem Geräusche. Leber und Milz vergrößert. Im Urin (4570 cm<sup>3</sup>) 3–5% Zucker = 147.2 g Aceton + Acetessig negativ. Alb. vereinzelte Leuko Erythr. und hyl. Cylinder. Blutzucker 0.95%. Am 4. bis 5. Februar nach 60 g Brot und 1000 g Milch 6.00 cm<sup>3</sup> Urin mit 2–2.5% (= 147 g) Gewichtsabnahme 4 kg. Am 2. Februar Fieber bis 40, zunehmende Bewusstlosigkeit ohne Atemnot. Atmung 3×30 E. Insulin Kardiazol viertelstündlich Strophant. v. Nachmittags Temperatur 41.7 und 60 Atemfrequenz. Abends Exitus. Klinische Diagnose: Polyglanduläre Erkrankung mit Hypophysentumor, Diabetes mellitus und insipidus, Adipositas per magna, zentrales Fieber (?) Nephropathie, Herzschwäche.

Pathologisch-anatomisch (Prof. KIRSCH): Cystischer Hypophysentumor mit Blutung ohne wesentliche Verdrängung. Häufige wahrscheinliche tuberkulöse Herde in der linken Nebenniere. Atrophie des Pankreas. Einige Cysten in beiden Ovarien. Deutlicher Thymusfettkörper mit Parenchymresten. Hochgradige Fettleber. Weit offenes Foramen ovale. Ungeöhnlich starke allgemeine Adipositas. Fäulniserscheinungen.

Mikroskopisch: Hypophyse fast völlig zerstört und durch eine große Cyste mit blutigem Inhalt ersetzt. Kein Anhalt für Tumor oder Tuberkulose. Pankreas Lappen klein und durch viel Bindegewebe ersetzt. LANGEHANSSCHE Inseln nicht mehr zu erkennen. Schilddrüse in den Follikeln wenig kolloid. Abschlüpfung der Epithelen. Nebenniere links typisch tuberkulös, rechts in der Nachbarschaft mehrerer Knötchen. Nebenniere rechts o. B. keine Zeichen einer Pneumonie.

Auch in diesem bemerkenswerten Falle war der D m die zweite Krankheit. Es läßt sich schwer entscheiden, ob die schwere cystische Zerstörung auch des Vorderlappens der Hypophyse hormonal oder der Druck des großen Tumors auf das Zwischenhirn, zentralnervösen D m zur Auslösung brachte.

Auch Nebennierenfunktionsstörungen können, wenn auch in geringerem Grade wie solche des Hypophysenvorderlappens, zur Auslösung oder Verlauf eines D m von erheblicher Bedeutung sein. Ganz analog den Tierexperimenten, in denen INGLE u. Mitarb. einen Steroiddiabetes erzeugen konnten, COHEN u. Mitarb. konnten auch beim Menschen durch fortgesetzte Injektionen größerer Cortisonmengen eine Glykosurie erzeugen, die nach Aussetzen des Medikaments wieder verschwand.

Beim Menschen handelt es sich bei den epineuralen Überfunktionszuständen sowohl um Tumoren oder Hyperplasien des Nebennierenmarks wie der Pindels bei der Unterfunktion im wesentlichen um die Addison'sche Krankheit.

Die sehr seltenen Marktumoren sind meist Phäochromocytoome (neueste Zusammenfassung bei SACK (1931) u. A. JONES (1933)) die neben der charakteristischen

Hypertonie in einem wechselnd angegebenen Prozentsatz auch zu einer Glykosurie oder noch seltener zu einem permanenten D m führen LOHMANN hat 11 derartige Fälle aus der Weltliteratur zusammengestellt und ihnen drei eigene familiäre zugefügt Ich selbst verfuhr auch über einen derartigen Fall Hier bestand allerdings nur während der Anfälle eine Glykosurie Aus den letzten Jahren sind noch Beobachtungen von SPRAGUE und DE VRIES hinzugekommen

Gelingt es die Tumoren operativ zu beseitigen wie in den Fällen von DUNCAN DE VRIES SPRAGUE u Mitarb LOHMANN u ■ so kommt der D m entweder ganz zur Ausheilung oder es bleibt eine leichte Form übrig In dem einzigen Falle von JOSLIN u Mitarb kam es allerdings zu keiner Veränderung in der Schwere der Erkrankung

Auch echte isoberte Rindentumoren sind große Paritäten SHEPARDSON und SHAPIRO konnten nur 18 Fälle aus der Weltliteratur zusammenstellen Der Operationseffekt ist hier der gleiche wie bei den Marktumoren Merkwürdigerweise lassen die häufigsten Nebennierentumoren die Hypernephrome den Kk Stoffwechsel fest immer unbeeinflusst

Sehr selten ist auch das Zusammentreffen von D m und Nebenniereninsuffizienz Die Hypoglykämie wurde bereits 1910 von PORGES als typisches Begleitsymptom des M Addison entdeckt Bis 1949 lagen nach KNOWLTON u KRITZLER nur 23 Fälle mit 15 Sektionen in der Weltliteratur vor Dazu kommen noch zwei neue Fälle von BALFOUR u SPRAGUE sowie CRAMPTON u Mitarb ferner Beobachtungen der letzten Jahre von PORTEOUS KRAUTER sowie MUNRO Im ganzen waren es nach STANTON u Mitarb bis 1954 nur 47 Fälle nach FABER u GRONBACK bis 1956 55 Fälle Selbst die JOSLINSche Klinik verfügt nur über eine einzige derartige Beobachtung Zehnmal war der M Addison die zweite Krankheit fünfmal traten beide Leiden gleichzeitig auf was für eine gemeinsame in diesen Fällen wohl infektiöse Genese spricht Die Nebenniereninsuffizienz besserte stets den D m Es kam zu starker Insulinempfindlichkeit und Neigung zu Hypoglykämien Mit der dringend notwendigen Hormonbehandlung verschlechterte sich dann wieder die Stoffwechsellage

Dank neuerer amerikanischer Untersuchungen besonders von THORNE u Mitarb haben wir heute die Möglichkeit die Funktion der Nebennierenrinde in relativ einfacher Weise zu prüfen Ein Abfall der Eosinophilen 4 Std nach Injektion von Suprarenin welches die ACTH Bildung anregt auf 50% ein Absinken der 17 Ketosteroid- und des Uropepsin im Harn sprechen für eine Insuffizienz der Rinde

Die Therapie besteht in der Darreichung von großen Mengen von Nebennierenrindenpräparaten Ferner ist therapeutisch von Bedeutung daß sich nach ZIMMERMANN ■ a durch intramuskuläre Injektion von 10mg Desoxycorticosteronacetat in der Regel die Insulinempfindlichkeit steigern läßt Das gleiche hatten im Tierexperiment SAYERS und SAYERS schon vorher gefunden und auf eine Dampferwirkung der Desoxysubstanz auf die ACTH Produktion zurückgeführt Schon vorher hatten meine früheren Mitarbeiter KOHLER und FLECKENSTEIN günstige Wirkungen von Injektionen von Desoxycorticosteronacetat (Per corten) bei Diabetikern im besonderen auch auf die Insulinresistenz festgestellt

Am längsten bekannt ist der Schilddrüseneinfluß auf den Kk Stoffwechsel Kombinationen von Hyperthyreoidismus und D m kommen in 1—56% vor [vgl JOSLIN u Mitarb (Z) S 728] Bei Thyreotoxikosen kommt es nach JOSLIN und LAHEY in 28—39% zu einer Glucosurie nach JOHNS Zusammenstellung in 0.5 bis 85% zu einem permanenten D m In etwa 85% ist die Schilddrüse zuerst erkrankt Ein bereits vorhandener D m wird durch Hinzutreten einer Schilddrüsenüberfunktion unter Insulinresistenz zunehmend verschlechtert durch operative

Beseitigung der kranken Schilddrüse gebessert. Vollige Ausheilungen sind bisher anscheinend nicht beobachtet worden.

Sehr viel seltener ist das Zusammentreffen von Myxodem und D m. Nach JOSLIN u. Mitarb. (Z. S. 735) gab es bis 1912 nur 20 derartige Beobachtungen, denen sie 7 neue eigene hinzufügten. Besteht der D m. schon vor der Schilddrüseninsuffizienz, was anscheinend nicht die Regel ist, so wird er durch Hinzutreten der zweiten Krankheit gebessert, aber nie ganz geheilt. Behandlung des Myxedems mit Schilddrüsenpräparaten verschlechtert dann wieder die Stoffwechsellaage.

Der Einfluß der Nebenschilddrüsen auf den D m. ist noch ungeklärt, wenn überhaupt vorhanden, wohl sicher gering.

Auch hinsichtlich der Keimdrüsen ist die Situation noch unklar und umstritten. Es gilt das sowohl für den Einfluß großer Dosen von Sexualhormonen auf Blut und Harnzucker, als auch für die Wirkung der Kastration (Lit. bei PETRIDES) auf die Stoffwechsellaage.

Nach neuesten Untersuchungen von PETRIDES scheint es, daß bei gleichzeitig bestehender Keimdrüseninsuffizienz Implantation von Keimdrüsenpräparaten eine günstige Wirkung nicht nur auf Allgemeinzustand und Sexualphäre, sondern auch auf die Stoffwechsellaage, die stabiler wird, ausüben. Das kleine Material von 13 Frauen und 8 Männern gestattet allerdings keine Schlüsse hinsichtlich der Brauchbarkeit einer solchen Methode, die theoretisch sich begründen läßt.

Hinsichtlich von Beziehungen zwischen Thymus und A. d. Stoffwechsel liegen nur die sehr umstrittenen und meist abgelehnten Untersuchungen von BOMSKOW u. Mitarb. vor, ferner eine eigenartige Beobachtung von MAJOR und HELWIG bei einem komatos eingeleiteten Kinde, bei dem autopsisch eine ungewöhnlich große Thymus neben starken Drüsenanschwellungen und Inselveränderungen gefunden wurde. Ob hier kausale Zusammenhänge bestehen oder ein rein zufälliges Zusammentreffen, wage ich nicht zu entscheiden.

Die vorstehende Übersicht zeigt, daß Kombinationen von D m. mit anderen innersekretorischen Leiden doch im ganzen recht selten sind. Auch abortive Funktionsstörungen lassen sich nach den umfassenden Untersuchungen von HORSTMANN (zit. bei E. GRAFE (Z)) an 107 Zuckerkranken bisher nicht fassen.

Auf die Therapie der besprochenen Inkretkrankheiten näher einzugehen, verbietet der Raum. Im allgemeinen ist sie für die Kombinationskrankheit die gleiche wie für jede Einzelkrankheit, wenn sie für sich allein bestünde.

## Literatur

### Zusammenfassende Darstellungen (Z)

Adrenal cortex mit Beiträgen von G. SAYERS, F. M. W. LUKENS, H. E. HARRISON, D. J. INGLES, S. F. WILHELM, P. LEVINE and H. F. WEINBERG, L. J. SOFFER, J. C. SANDON, E. H. VERNING, and J. S. L. BROWNE, R. J. DORFMAN, and R. A. SHIPLEY, G. W. THORN, and P. H. FORSHAM. In: S. SODER, Progress in clinical endocrinology, 1. H. New York: Grune & Stratton (1950).

BAER, SPENCER u. a.: The pituitary-adrenocortical function. Washington: Army Medical Library 1950. — BARTELSHEIMER: Extrainsuläre hormonale Regulation im diabetischen Stoffwechsel. Erg. inn. Med. 59: 593 (1949). — Die Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels beim insulinären und extrainsulären Diabetes. Z. Verdau. usw. Arch. 9: 35 (1949).

FELLINGER, H.: Endokrine Erkrankungen. In: BOLLERS: Diabetes mellitus, 390. Wien u. Innsbruck: Urban & Schwarzenberg 1950.

GRAFE, E.: Der Diabetes mellitus als endokrine Regulationsstörung. Ref. auf der 51. Tagg. der Dtsch. Ges. f. Inn. Med. 1951. Verh. S. 16 (1951).

HARTMANN, F. A. and A. A. BROWNELL: The adrenal gland. Philadelphia: Lea & Febiger (1949). — HOUSSAY, B. A.: Etiology of diabetes. Physic. Bull. 1: 3 (1947). — Role de l'hyperphosphose dans le métabolisme du hydrates de carbon et le diabète. Fol. endocrin. 3: 121 (1950).



JORES A Klinische Endokrinologie 3 Aufl Berlin Heidelberg Springer (1930) und Innersekretorische Krankheiten Einleitung Hypophyse Keimdrüse Nebennieren Hdb d. inn Med 4 Aufl Bd VII/I S 1 (1955)

MEANS J H The thyroid and its diseases 2 Aufl Philadelphia—London—Montreal J B Lippincott Company (1949)

POOT H F and P WHITE Clinical disorders of the glands of internal secretion complicating diabetes in JOSLIN u Mitarb Treatment of Diabetes mell (Z<sub>1</sub>) S 713 (1946)

THADDEA Erkrankungen der Nebennieren Erg inn Med 54 703 (1938)

WILLIAMS R H Textbook of endocrinology Philadelphia u London W B Saunders Company (1930)

### Ein elarbeiten (erster Teil)

ALLEN F M J Metabol Res 3 III (1923) — ALLEN F M and ROWTREE Endocrinology 10 97 (1931) — ATKINSON Endocrinology 17 308 (1938) 20 245 (1938)

BAUER J Klin Wschr 1933 1553 193, 361 — BOMSKOW CHR Erg inn Med 6<sup>o</sup> 864 (1942) — BORCHARD Z klin Med 66 332 (1908) — BOUCHARDET De la glycosurie de diabete sucre Paris 1879 — BRENNAN C F and others Lancet 12 (1936)

CUSHING H Bull Johns Hopkins Hosp 60 137 (1932) — J Amer Med Assoc 90 280 (1932)

DAVIDOFF L M and H CUSHING Arch Int Med 31 673 (1927)

FALTA W Diabetes und Hypophyse 52 Kongreß für Inn Med Verb S 4<sup>o</sup> 1940

GUDEZENT F u HOLZMANN Z klin Med 106 117 (1927)

HANHAERT E Erbpathologie des Stoffwechsels In Handbuch der Erbpathologie Bd 4 Teil 2 S 706 1940 — HOUSSAY B A Klin Wschr 1933 733 — Endocrinology 30 884 (1942) (Zusammenfassung)

JOHN H J Arch Int Med 9, 489 (1916) — J Amer Med Assoc 99 60 (1931) — JOSLIN E P and F H LINGER Amer J Med Sci 176 1 (1903) — Ann Surg 100 679 (1934)

KOHLER V Klin Wschr 1941 844 — KOHLER V u A FLECKENSTEIN Dtsch Arch klin Med 189 530 (1942) — KRAUTER H Wien Z f inn Med 36 2. (1903)

LABRÉ M Nederl Tydschr Geneesk 81 237 (1937)

MAJOR and HELWIG J Amer Med Assoc 96 1766 (1926)

OBERDISSE K Untersuchungen am pankreaslosen Hunde zur Frage des BOMSKOWschen Thymushormons Klin Wschr 1942 278 — Insulinarisistenz und Diabetes mellitus Dtsch Arch klin Med 198 274 (1948)

POLLAK L Wien Klin Wschr 1933 — FORGES O Z klin Med 69 341 (1910) —

PORTERSON A M New Zealand Med J 54 18 (1903) — POULSON J E Diab 2, (1906)

RALL E Arch Int Med 47 3-9 (1931)

SECKEL H Z klin Med 102 190 (1925) — SHEPARDSON H C and G K WEVER Internat Clin 4 133 (1934)

UMBER F Med klin 102, 1 — UNVERRICHT Dtsch med Wschr 1906 1293

VOIGTARD F Die doppelseitig hamatogenen Erkrankungen der Nieren In Handbuch der inneren Medizin 2 Aufl Bd 11 Teil 1 S 388 Teil 2 S 1742 1931

WILDER F M Arch Int Med 28 236 (1906)

ZIMMERMAN W Vitamine und Hormone 5 1 (1944)

### Ein elarbeiten (weiter Teil)

ALMY and SHORTS J Clin Endocrin 7 96 (1949)

BAILEY C C Alloxand diabetes in JOSLIN u Mitarb (Z<sub>1</sub>) 8 Aufl S 178 1946 — BAILEY C C and J COLLINS WILLIAM Person Mitt zit bei A M RENOLD u A MARBLE Einige Gesichtspunkte der neueren Diabetesforschung in den USA Schweiz med Wschr 1949 565 — BALFOUR W M and P G SPRAGUE Association of diabetes mellitus and disorders of the anterior pituitary thyroid and adrenal cortex Amer J Med 7 96 (1949) — BETTONI e ORLANDI Endocrinologia 7 34 (1934)

CONN J W L H LAWRENCE and M W JOHNSTON Studies upon mechanisms involved in the induction with adrenocorticotrophic hormone of temporary diabetes mellitus in man Proc Amer Diab Assoc 8 215 (1948) — CONN J W L H LEWIS and M W JOHNSTON Science (Lancaster Pa) 109 279 (1949) — CRAMPTON J H S F SCUDDER and C W DAVIS Carbohydrat metabolism in the combination of diabetes mellitus and Addison's disease as illustrated by a case J Clin Endocrin 9 245 (1949) — McCULLAGH E P and J G ALIVATOS Diab 3 349 (1954)

DOHAN F C and F D W LUKENS Amer J Physiol 126 418 (1939) — DUNCAN L E u a Ann Int Med 20 815 (1944)

EHRENMANN zit nach A SCHITTENHELM OPPENHEIMER Hdb d Biochem 8 580 (1939)

- FABER V and GRONBICK Acta endocrinol (Copenh) 9: 145 (1951) — FELDMAN F J  
SUSSELMAN and B LAPETZ Concurrence of diabetes mellitus and hypopituitarism Arch  
Int Med 49 3: (1947) — FITCHER P B in W OSLER u F McCRAE A system of  
medicine 2 " 9 London (1915)  
GRIFFITH M J of Biol Chem 1 8: 3 (1948) — GUBZENT F Gicht und Rheumatis  
mus Berlin Springer 1928  
HAUST CAMBELL and BEST New England J Med 2 607 (1940) — HENSCHE P J  
KENDALL u A Proc Soc Med Mayo Clin 21 181 (1949)  
INGLE D J Proc Soc Exper Biol u Med 44 16 — IVERSEN M Diabetes and  
myxoedema Arch med scand 134 III 217 (1949) — JOSLY E P Treatment of diabetes  
mellitus Amer Med Assoc 139 1 (1949)  
KAISER A Über die Kombination von Morbus Addison mit Diabetes mellitus  
Arztl Wschr 1940 3 2 — KNOWLTON J J and R A KRITZLER The development of  
diabetes mellitus in Addison's disease Case report with autopsy J Clin Endocrin 9 36  
(1949) — KOHLER V u A FLECKENSTEIN Der Einfluß des Desoxycorticosteronacetats  
auf den latenten Prädiabetes Klin Wschr 1917 18  
LOFFLER W u F KOHLER Die Gicht in Handbuch der inneren Medizin 3 Aufl.  
Bd VI/2 S 83 u 84 1914 — LOHMANN V Über Diabetes mellitus bei Nebennierenmark-  
tumoren Dtsch med Wschr 1940 — LOVO Trans Stod Coll Phys Philad 21 (1939) —  
LEHMAN and TERRY Science (Lancaster) 101 536 (1945) 103 634 (1948)  
MINKOWSKI Die Gicht in HANSEN's Handbuch der speziellen Pathologie und Thera-  
pie Bd VII Teil 3 Wien 1903 — MULLER New Zealand Med J 74 463 (1939)  
NAFRADE E Weibliche Geschlechtsorgane In BOLLERS Diabetes mellitus (Zi) S 568 1940  
Arch Klin Med 195 47 (1931)  
PETRIDES P Arch inn Med 1 (1940) — PROHL u ZOLLINGER Endocrinology 91  
3: (1977)  
PUTLEDGE and RYBAROV Proc Staff Med Mayo Clin 14 441 (1939)  
SACK H Das Pheochromocytom Stuttgart Georg Thieme 1911 — SAYERS G u  
M A SAYERS Pituitary adrenalsystem Recent progress in Hormone research 2 81 (1948)  
SCHREIBER H and E L SEVERINGHAUS Misuse of insulin in the diabetic syndrome N 1  
State Med J 48 587 (1949) — SCHROTH F SIMONOVICH Die Kachexie und Diabetes mellitus  
Arztl Forsch 8 19 (1949) — SHEPARDSON and SHAPIRO zit nach JONES (Zi) — SPRA-  
GUE R G A B HAYLES u A Steroid diabetes and alacalosis associated with Cushing's  
syndrome report of case isolation of 17 hydroxycorticosterone (compound F) from urine  
and metabolic studies J Clin Endocrin 10 39 (1940) — STAVTCHOU u Mitarb Arch int  
Med 93 1911 (1944)  
THORNTON and CLINTON J Clin Endocrin 8 33 (1943) — THORNTON u A Amer J Med  
10 80 (1941)  
VETTER H Wien Z inn Med 31 30 (1940) — VILALOBOS J J and R PODRIGUEZ  
Obesity Analysis of concomitant diseases in 100 cases Rev Invest Clin 3 43 (1941) —  
VIRAT I DE M RACHOWITZ and M SCHWARTZ Pheochromocytoma with diabetes and  
hypertension Report of cases cured by operation Amer J Med 6 51 (1949)  
VILLOVO I C Permanent experimental diabetes by pituitary (ant lob) injections Lancet  
103 37 — Biochemie J 3 13 (1938)

## 9) Erkrankungen der Zirkulationsorgane

Unter allen Komplikationen des Diabetes sind die Krankheiten des Herzens und  
des Gefäßsystems die häufigsten und gefährlichsten. Das wissen wir in vollem Um-  
fange seit es gelungen ist, Zuckerkrankheiten genügend lange am Leben zu halten. Der  
schon in einer früheren Auflage seines Standardwerks stehende Satz von F P  
JOSLY: Der Diabetiker lebt und stirbt in der arteriosklerotischen Zone besitzt  
heute erst recht seine Gültigkeit. Wie die großen Vitalitätsstatistiken von JOSE-  
LY u Mitarb (2) über 8394 Todesfälle an Diabetes zeigen, sterben heute über 75%  
dieser Kranken an Herz- und Gefäß- und Nierenleiden. Ja, wir können sogar heute  
sagen, daß jeder Zuckerkrankheit ihren schließlichen Tod einbringen kann, wenn sie  
genügend lange gedauert hat und er nicht vorher das Opfer intercurrenter Leiden  
geworden ist. Früher nahm man an, daß das häufigere Auftreten von Herz- und  
Gefäßleiden durch das Aufkommen der Zuckerkrankheiten in die höheren Altersklassen  
bedingt wäre, die schon schicksalsmäßig vermehrt zu diesen Altersklassen  
gehören. Das gilt auch sicher für viele Fälle. Wir wissen aber heute auch

daß selbst das jugendliche Alter davon nicht verschont bleibt, sofern der D m genügend lange dauert. Ein paar neueste Statistiken mögen das illustrieren. Unter 148 Zuckerkranken von dem Mitarbeiter von JOSLIN H F ROOT bei denen der D m zwischen dem 15—30 Jahre einsetzte fanden sich nach 10 Jahren in 64% Retinablutungen und Gefäßbruchigkeit. Bei einer Dauer von 5 Jahren treten sie fast nie auf. Bei 7 von 12 Kranken, die im Alter von 25—32 J starben, fand sich eine Coronarsklerose mit teilweisem oder völligem Gefäßverschluß. 6 von ihnen wiesen eine Nephrosklerose, 3 eine intercapilläre Glomerulosklerose auf. Bei 192 Diabetikern von ROOT u Mitarb., bei denen der D m vor dem 15 Lebensjahre begann und mindestens 20 Jahre dauerte, bestanden röntgenologisch festgestellte Gefäßverkalkungen. Albuminurie, Hypertonie und Retinablutungen in 86%. Nur 14% blieben aus unbekannten Gründen verschont. Bei 142 Jugendlichen mit 15jähriger Krankheitsdauer betrug die Mortalität an Arteriosklerose des Herzens und Nephritis 32 bzw 30%. Unter 24 jugendlichen Zuckerkranken mit einem Durchschnittsalter von 33,5 J und einer Dauer des D m von 20—28 J fand sich 83,3% Arterienverkalkung. Davon waren in 25% die Aorta, in 45,8% die Beckenarterien und in 70,8% die Beinarterien betroffen. Ganz ähnlich sind die Zahlen, die E T BELL bei 606 Diabetikersektionen gewann. Darunter befanden sich 39 Fälle unter 30 Jahren. Von diesen hatten 27,2% Gangrän und Coronarschaden. Bei 15 Fällen im Alter von 10—20 Jahren zeigten bereits 20% eine geringe Arteriosklerose. Bei Kranken zwischen 20—30 Jahren war sie in 25% bereits sehr ausgesprochen.

Die Kreislaufveränderungen, um die es sich bei Zuckerkranken handelt, sind in fallender Häufigkeit: Petinopathien mit vermehrter Gefäßbruchigkeit, Hypertonie und Arteriosklerose aller Arten und aller Sitze.

Retinaveränderungen finden sich bei etwa 28% aller Zuckerkranken gegenüber 4,5% bei Nichtdiabetikern. Glomerulosklerotiker zeigen sie in 15% der Fälle (SAUER u KOCH). Näher soll auf diese erst später im Zusammenhang mit anderen Augenveränderungen eingegangen werden, aber schon an dieser Stelle sei betont, daß Veränderungen der Retinagefäße so häufig und so frühzeitig auftreten, daß wir heute verpflichtet sind, bei jedem Diabetiker gleichgültig ob er Schstörungen hat oder nicht, den Augenhintergrund immer wieder genau zu untersuchen oder untersuchen zu lassen. Hinsichtlich des Vorkommens von Hypertonie bei Zuckerkranken und ihrer Häufigkeit gegenüber Nichtdiabetikern gingen früher die Ansichten erheblich auseinander. [Lat. und umfassende eigene Untersuchungen CRASSOUSIS und POULIKAKOS (unter GRAPE).] Heute hat dieser Streit nur noch historisches Interesse, denn es kann als gesichert angesehen werden, daß der Diabetiker vor allem beim Vergleich mit gleichaltrigen Nichtdiabetikern häufiger eine Hypertonie aufweist.

Einige an einem sehr großen Krankengut gewonnene Zahlen seien hier mitgeteilt. C v NOORDEN u ISAAC (Z) fanden bei ihren 27000 Diabetikern in 46% eine Hypertonie über 140 mm Hg. MAJOR in jedem Falle beim Vergleich mit gleichaltrigen anderen Kranken und besonders deutlich gegenüber Gesunden. In dem großen Krankengut von 175 an D m Gestorbenen von ROBINSON u BRUCE waren es 54%. Bei 482 Kranken aller Altersklassen von ROOT (unter JOSLIN) stieg im Laufe einer 10jährigen Beobachtung der Blutdruck um 10 mm Hg in der Hälfte der Fälle, wobei Kranke mit maligner Hypertension und kurzer Lebensdauer fortgelassen wurden. Bei 1013 Diabetikern meiner früheren Klinik betrug nach CRASSOUSIS u POULIKAKOS der Prozentsatz über 150 mm Hg 20,4% bei einer Basis von 140 mm Hg hatte der Hundertsatz erheblich höher gelegen.

Alle die angeführten Zahlen, die sich leicht erweitern lassen [vgl. die Tabelle bei CRASSOUSIS u POULIKAKOS und in meiner Handbuchdarstellung (Z) S 194] zeigen in weitgehender Übereinstimmung, daß der Diabetiker vermehrt zur Hypertonie neigt.

MARAÑON fand sie sogar so häufig und zwar schon zu Beginn der Erkrankung daß er sie geradezu als prädiabetisches Symptom betrachtet. Das scheint mir etwas zu weit gegangen. Richtig ist allerdings daß — wie SCHWERS zeigte — bei essentiellen Hypertonikern zwar die Blutzuckernuchternwerte in der Regel normal sind, daß aber bei den üblichen Belastungsproben manchmal pathologische Kurven gewonnen werden, die den Gedanken eines latenten D m nahelegen.

Im allgemeinen zeichnen sich die Kombinationen von unkomplizierter Hypertonie und D m durch eine leichte Form beider Erkrankungen aus, worauf schon JOSLIN (Z) aufmerksam machte. Auch unter unseren 310 derartigen Kranken bestand nur in 7% ein schwerer D m.

Wie ist diese Hypertonie, die nicht durch Arteriosklerose oder ein schweres Nierenleiden bedingt ist, zu erklären? KYLIN hat allerdings bei einem sehr kleinen Kranken gut in einem hohen Prozentsatz eine Insulinresistenz festgestellt und nimmt an, daß eine Überfunktion des Hypophysenvorderlappens vorliege, ohne dafür einen Beweis durch besondere Funktionsprüfungen zu erbringen. JOSLIN (Z) und GROTE (Z) haben schon diese Deutung abgelehnt. Auch ich halte sie nicht für richtig, da in unseren schwersten Fällen von Insulinresistenz oft keine Hypertonie bestand. In den Fällen, in denen Nierenleiden und Arteriosklerosen vorliegen, ist die Hypertonie eher verständlich, denn wir wissen, daß zu beiden Krankheitsgruppen der Diabetiker neigt. Wie aber liegen die Dinge bei der essentiellen Hypertonie? Daß da Zusammenhänge bestehen, ist wohl sicher, aber wir können sie vorläufig nicht fassen.

Ganz ähnlich sind die Verhältnisse bei der Arteriosklerose. Auch hier ist früher darüber gestritten worden, ob sie bei Diabetikern häufiger vorkommt, früher einsetzt oder bosartiger verläuft als bei Nicht-Zuckerkranken. Heute, wo wir durch Jahrzehnte auch jugendliche Diabetiker verfolgen können, wissen wir mit Sicherheit, daß ceteris paribus alle drei Fragen im positiven Sinne zu beantworten sind.

Von 651 Diabetikern von JOSLIN u. Mitarb. (Z) aus den Jahren 1944—46 starben ganz unabhängig vom Lebensalter 67% an Arteriosklerose. Je länger der D m dauert, desto höher ist der Prozentsatz an dieser Gefäßkrankheit: bei 5 Jahren sind es schon 80% und bei noch längerer Dauer sogar fast 100%. Nach WARREN finden sich bei gestorbenen Diabetikern über 30 Jahren autopsisch in 97% Gefäßveränderungen. Ähnlich hoch sind die Werte von M. LABBÉ. Diese Zahlen sprechen eine eindeutige Sprache.

Die Beteiligung der einzelnen Organe an der Arteriosklerose auf Grund von 494 Diabetikersektionen betrifft nach WARREN das Herz mit 56,6%, die Extremitäten mit 18,9%, das Gehirn mit 12,6%, die Nieren mit 11,5% und eine Generalisierung mit 8,4%. Andere Statistiken weisen ähnliche Zahlen auf. Stets steht das Herz an erster Stelle. Im Leben ist die Arterienverkalkung natürlich viel schwieriger nachzuweisen, und dementsprechend liegen die angegebenen Zahlen auch niedriger und schwanken sehr. So fanden SCHWARZ bei seinen 1403 Kranken nur 153 mal eine Arteriosklerose. BOWEN u. KONTZ jedoch bei Patienten über 40 Jahren in 63%.

Erschütternd sind die Zahlen von PR. WHITE u. WASKOW bei Jugendlichen. Von 220 Kindern bzw. Jugendlichen die mindestens 20 Jahre ihren D m hatten, ließen sich schon im Leben in 93% sklerotische Veränderungen feststellen. Ähnliches berichten auch FANCONI u. a. Angesichts dieser Zahlen ist es meines Erachtens heute unmöglich, den D m als prädisponierendes Moment für eine Arteriosklerose zu leugnen und konstitutionelle Faktoren anzuschuldigen, wie UMBER (Z) es tat und ich auch fröhlicherweise war (GRAFE). Es anzunehmen, Gewiß spielen sie vor allem nach den Erbforschungen von WEITZ eine Rolle, aber sicher nur eine untergeordnete. Sicher ist auch, worauf vor allem C. v. NOORDEN hinweist, nicht jede Arteriosklerose beim Zuckerkranken der Grundkrankheit zur Last zu legen, denn auch Überernährung, Fettsucht, Alkoholismus, Nicotinabusus, Lues

vielleicht auch gehäufte Infekte usw. können eine Rolle spielen, aber gewiß nicht eine entscheidende, wie gerade die Beobachtungen an Kindern und Jugendlichen bei denen solche Schädigungen fehlen zeigen.

Wie soll man diese Zusammenhänge deuten? Zunächst bestehen keine Beziehungen zwischen Schwere des Dm und Stadien der Arteriosklerose. Letztere kann sich auch bei leichten, gut kompensierten Formen der Zuckerkrankheit einstellen.

Es besteht auch kein sicherer Unterschied in der Art der Gefäßveränderungen zwischen jungen und alten Diabetikern, wenn auch im ersteren Falle mehr die kleinen Gefäße betroffen sind, wie Petina und Glomerulus.

Sind die Herz- und Gefäßveränderungen die Folge des Dm oder gleichgeschaltete Begleiterscheinungen, denen eine gemeinsame unbekannte Ursache zugrunde liegt? Auch diese letztere Auffassung wird vertreten z. B. von BERTRAM (Z), aber wie will man sie beweisen?

Sind sie aber die Folge des Dm, wie ich mit den meisten Diabetesforschern annehmen möchte, so fragt es sich, welcher Faktor in dem krankhaften Geschehen beim Dm der ursächliche ist.

In Betracht komme in erster Linie die Hyperglykämie. Für Beziehungen zwischen Hyperglykämie und Kreislaufschaden sprechen die wichtigen Untersuchungen von PR. WHITE bei 740 Kindern. Hier entwickelte sich bei 50% der Kranken nach 15-jähriger Dauer des Leidens eine periphere Arteriosklerose. In 172 Fällen bestanden die zweifellose Beziehungen zwischen Blutzucker und Arteriosklerose. Diese fehlte bei Blutzuckerwerten unter 200 mg %; Bei 200—299 mg % war sie in 18% bei Werten darüber in 28% feststellbar. Diese Zahlen waren fast beweisend, wenn nicht noch stärkere Beziehungen zwischen Arteriosklerose und Hypercholesterinämie bestanden. Bei Werten über 300 mg % lag eine Gefäßerkrankung sogar in 79% der Fälle vor. Da man mit Cholesterinfütterung bei Kaninchen eine Arteriosklerose erzeugen kann und LEHNHERR in diabetischen Aorten größere Lipoid-Fett- und Calciumablagerungen als in den gleichen Gefäßen von Nichtdiabetikern fand, sehen GORDONOFF, RABINOWITZ, JOSLIN, ROOT u. a. in der Hypercholesterinämie die Hauptursache für die schweren Gefäßveränderungen. Dagegen spricht aber meines Erachtens sehr wesentlich, daß die hypercholesterinämischen Xanthosen nach S. J. THANNHAUSER u. BÜRGER in der Regel nicht zu einer Arteriosklerose führen.

Als sonstige Faktoren, die der Entstehung der frühzeitigen Arteriosklerose Vorschub leisten, werden von JOSLIN, ROOT übermäßige Fettaufnahme, Fettsucht und Acidose angeführt. Auch sie mögen vor allem in ihrem Zusammenwirken eine Rolle spielen. Vielleicht kommen auch noch unbekannte Faktoren dazu. Wie dem auch sei, um die Annahme, daß der Dm einer Arteriosklerose erheblich Vorschub leistet, als meines Erachtens nicht herum.

Macroscopisch und mikroskopisch bestehen keine Unterschiede zwischen diabetischer und nichtdiabetischer Arteriosklerose. Nur die Verteilung auf die einzelnen Körpergebiete ist anders. Bei 434 Sektionen arteriosklerotischer Zuckerkranker von JOSLIN, ROOT (Z) der Jahre 1944—1946 entfielen auf das Herz 64%, auf das Gehirn 22%, auf die Nieren 7%, auf die peripheren Arterien (Gangran) 4% und auf andere Körpergewichte als Sitz der Erkrankung 3%.

RICKETTS hat kürzlich darauf hingewiesen, daß zwischen diabetischer und Altersarteriosklerose insofern Unterschiede vorhanden sind, als erstere vor allem die kleinen Gefäße betrifft. Vor allem gilt das für jugendliche Organismen.

Bemerkenswert ist vielleicht auch, daß gerade an den kleinen Arterien sich experimentell durch die übliche Lipoidfütterung keine Schädigungen erzielen lassen.

Aus allen Statistiken geht heute klar hervor, daß die Hauptveränderungen an den Her Gefäßen auftreten, während der Klappenapparat und das Myocard primär

durch den D m nie betroffen sind. Die Krankheiten, um die es sich hier handelt, sind Angina pectoris, Coronarsklerose, Myocardinfarkt, Coronarthrombosen.

Coronarläsionen sind bei Zuckerkranken 3—4 mal bei Frauen sogar 5—10 mal so häufig wie bei Nichtdiabetikern gleichen Alters [POOT, GORDON u. WHITE sowie COLWELL (Z)]. Bei 110 Autopsien der Jahre 1940—1946 von MILLARD u. ROOT fand sich in 108 Fällen eine Coronarsklerose. Todesursache war sie bei 60,1 Fällen in 44,5°. WARREN beobachtete bei 440 Diabetikersektionen frische oder alte Coronarinfarkte in 16% in 10 von 72 Fällen handelte es sich um eine Coronarthrombose ohne Infarkt. Die neuen Zahlen von FELDMAN u. FELDMAN mit 43,8% Myokardgefäßocclusionen und Infarkten bei 137 Sektionen gegenüber nur 20,1% bei Nichtdiabetikern waren noch höher.

Bei diesen hohen autopsisch gefundenen Zahlen sollte man erwarten, daß auch im Leben sehr häufig entsprechende klinische Erscheinungen vorhanden waren. Das ist aber eigentümlicherweise nur im beschränkten Umfange der Fall. So bezifferten JOSLIN u. Mitarb. (Z) das Vorkommen von Angina pectoris unter 10000 ihrer Diabetiker nur mit 4,1%, eine Zahl, die sich mit unseren eigenen Beobachtungen ( $\pm 5\%$ ) deckt. Nach FALTA (Z) begünstigen plötzliche AbEinschränkungen oder Entziehungen das Auftreten von Angina pectoris. Das gleiche gilt für Hypoglykämien [COLWELL (Z)], so daß z. B. HETÉRYI vor Insulin in solchen Situationen warnt. Jeder sehr schwere Angina pectoris Anfall und erst recht jeder Myocardinfarkt pflegt in der Regel die Stoffwechsellaage nicht nur vorübergehend, sondern manchmal auch dauernd zu verschlechtern.

Es ist das verständlich, da oft auch bei Nicht-Zuckerkranken in solchen Zuständen vorübergehend Hyperglykämien und Glykosurien auftreten, ohne daß wir die Gründe dafür kennen. Der Gedanke, daß es sich dabei um Reflexvorgänge handelt, die über das Zuckerzentrum oder das Inkretorium gehen, liegt sehr nahe. Jeder Angina pectoris Anfall oder Coronarinfarkt ist beim Diabetiker prognostisch sehr ungünstig. Nach POOT u. GRAYBILL bedeutet er den Tod in durchschnittlich zwei Jahren nach dem ersten Anfall.

Es ist selbstverständlich, daß die verschlechterte Coronardurchblutung sekundär zu Herzmuskelschädigungen führt. Sie sind im EKG meist zu fassen. HEPBURN u. GRAHAM sowie später STEIT u. a. fanden Veränderungen in 40—50% bei Zuckerkranken. Meist sind es Veränderungen der T Zacken und Verlängerungen des QS Intervalles. Am häufigsten und stärksten ausgeprägt finden sie sich im Koma (BELLET u. DYER) und können mit diesem verschwinden. Auch sonst können sie sich unter zweckmäßiger Behandlung zurückbilden. Nach Angina pectoris Anfällen bleiben sie allerdings in 60% bestehen (ROOT u. GRAYBILL).

Der unkomplizierte D m an sich führt wie umfassende Untersuchungen von MISSE u. SCHÜTT sowie eigene Beobachtungen zeigen, zu keinen Myocardstörungen im EKG. Voraussetzung sind wohl immer sekundäre oder gleichzeitige Coronarschädigungen.

Ungewöhnlich gegenüber dem Nichtdiabetiker gleichen Alters ist die hohe Beteiligung der Gehirngefäße bei der Arteriosklerose mit etwa 15—20%. Und zwar handelt es sich abgesehen von der Retina um vorwiegende Beteiligung der großen und mittleren Gefäße, daher die häufigen Apoplexien bei Zuckerkranken.

Die großen peripheren Arterien sind in etwa 20% der Fälle von der Arteriosklerose ergriffen (Statistiken von WARREN, MORRISON u. BOGAN, SHEPARDSON u. a.). Die klinischen Symptome sind die gleichen wie sonst: Blässe und Cyanose mit Kältegefühl, Fehlen der Fußpulse, Parästhesien und Schmerzen eventuell mit intermittierendem Hinken, roentgenologisch Kalkablagerungen.

Angesichts der schweren, offenbar doch mit dem Grundleiden irgend in Zusammenhang stehenden Herz- und Gefäßschäden drängt sich natürlich die Frage auf,

ob es Maßnahmen gibt sie zu verhindern zu vermindern oder wenigstens hinaus zuschieben

Im höheren Lebensalter in dem sowieso auch ohne Zuckerkrankheit die Aufbrauchkrankheiten sich einstellen besteht dazu wohl kaum eine Aussicht

Wie aber ist es beim jugendlichen D m? Soviel ich sehe gibt es hier vorläufig nur ein Mittel, nämlich gewissenhafte dauernde Regularisierung des Kh Stoffwechsels

Auch Root gibt ausdrücklich an daß die Arteriosklerose bei jugendlichen Zuckerkranken bei denen die Verhältnisse noch am übersichtlichsten liegen um so eher eintritt je schlechter der Diabetes behandelt wird ja häufiger Komplikationen sowie Pyelonephritis oder sonstige Eiterungen hinzukommen In einer kürzlich erschienenen Arbeit von Root mit SINDEY = ZANCA wird dies zahlenmäßig bei einem großen Material von 282 Fällen belegt Auf der anderen Seite kenne ich mehrere Diabetiker deren Krankheit ich über 20—25 Jahre verfolgte und die keineswegs gewissenhaft und z T sogar schwere Komplikationen sowohl diabetischer wie hypoglykämischer Art überstanden haben ohne daß es zu irgend welchen Komplikationen auch nicht von Seiten von Herz und Gefäßen gekommen ist Es handelt sich also um kein unvermeidliches Schicksal und wir wissen vorläufig nicht warum es manchmal dauernd sehr gut eingestellte Kranke ereilt und wenn auch sehr viel seltener andere die sich um ihre Krankheit nur ungenügend kümmern verschont Root sah unter seinen 192 jugendlichen Diabetikern mit einer Krankheitsdauer von mindestens 20 Jahren bei 14% keine Gefäßkomplikationen ohne darüber Angaben machen zu können warum gerade diese Kranken frei blieben An die Möglichkeit einer individuell verschiedenen Gefäßresistenz gegen die Einwirkung der diabetischen Noxen muß natürlich wohl in erster Linie gedacht werden

Auf die Behandlung der bereits eingetretenen Gefäßschädigungen abgesehen von der Regulierung des Kh Stoffwechsels die natürlich nie irreparable Störungen beseitigen kann hier einzugehen wurde zu weit führen Sie ist im Prinzip die gleiche wie bei Nichtdiabetikern und im ganzen recht unbefriedigend Gegen Strophantin bestehen keine Bedenken Bei Angina pectoris haben sich mir intravenöse Padutinjektionen sehr bewährt

Einer Sonderbesprechung bedarf die diabetische Gangrän Nach MORRISON starben vor der Entdeckung des Insulins 23% an dieser Komplikation nach der großen Mortalitätsstatistik von JOSLIN u Mitarb (Z) allerdings nur 3.7—4.2% Für die ersten Jahre der Insulnara (1922—1936) geben diese Autoren 8.1% für den Zeitraum von 1944—1946 nur 2.9% an In unserem eigenen Krankengut von 1934—1944 waren es 4.4% Für die Lebenden schwanken die Zahlen zwischen 3.1% (WILDER u Mitarb) und 13% (ELLASON) [Lit und weiteres Zahlenmaterial bei JOSLIN u Mitarb (Z)]

Faszinflüsse spielen hier eine maßgebliche Rolle Obwohl bei Chinesen der D m annähernd ebenso häufig ist wie in Europa und USA aber anscheinend milder verläuft soll eine Gangrän eine große Rarität sein die WANG bei 347 von ihm behandelten Kranken in keinem Falle sah Das gleiche gilt nach persönlichen Mitteilungen japanischer Kollegen für Japan in dem übrigens auch der D m sehr viel seltener als bei uns und in England und Amerika ist

Es ist sehr fraglich ob es eine rein diabetische d h nicht durch Gefäßveränderungen bedingte Gangrän gibt Die Pathologen bestreiten das ebenso lebhaft wie BUEGER New York einer der besten Kenner der Materie der auch stets Gefäßveränderungen fand die kaum Unterschiede gegenüber der senilen nicht diabetischen Gangrän erkennen lassen

JOSLIN ROOT (Z) behaupten allerdings daß histologische Unterschiede bestehen indem bei jüngeren Diabetikern vor allem die Intima im Sinne einer schweren

Lipoidose betroffen ist während die Altersgangran im Sinne von MONKEBERG mit einer Verkalkung Nekrose und Sklerose der Media einhergeht

Eine jugendliche Gangran gibt es anscheinend nicht. Der jüngste Kranke von JOSLIN mit dieser Komplikation war 32 Jahre alt immerhin ein Alter in dem sonst keine Gangran vorkommt. Das Maximum des Auftretens liegt zwischen dem 50 und 60 Lebensjahr was zwar der Häufung des Grundleidens entspricht aber nicht dem Vorkommen einer Gangran sonst.

Die *Diagnose* der Gangran stößt selten auf Schwierigkeiten. Wichtig ist bei ausgedehnten Formen die nicht nur die Zehenspitzen betreffen sich Klarheit über die Ausdehnung der Gefäßverengung bzw. des Gefäßverschlusses zu verschaffen. Es geschieht das am besten durch Thorotrastinjektionen in die Arteria femoralis und anschließende Röntgenaufnahmen die den Umfang des Gefäßverschlusses und der Kollateralbildungen deutlich erkennen lassen und damit eine gute Unterlage für die Höhe einer eventuell notwendigen Amputation liefern. Selten sind Kombinationen mit Thrombophlebitis.

In der *Prophylaxe* der Gangran und erst recht im allerersten Anfang spielt eine tadellose saubere Fußpflege eine wichtige und oft entscheidende Rolle und POOR hat nicht ganz unrecht wenn er in der gemeinsamen Monographie mit JOSLIN und anderen Mitarbeitern schreibt daß wenn Zuckerkranken ihre Füße genau so sauber gehalten wie ihr Gesicht eine Gangran wahrscheinlich selten vorkommen würde.

JOSLIN gibt hinsichtlich einer sorgsamten Fußpflege eine Reihe von eingehenden Vorschriften von denen die wichtigsten und zweckmäßigsten im folgenden gekürzt wiedergegeben seien.

**Anweisungen hinsichtlich Hautpflege** 1. Täglich Füße mit Wasser und Seife waschen kraftig abtrocknen besonders zwischen den Zehen besser durch Druck als durch Reiben.

2. Wenn die Füße trocken sind mit Lanolin einreiben bis die Haut weich ist. Man achte darauf daß die Haut der Füße nicht schuppig und nicht zu trocken ist.

3. Wenn die Füße zu weich werden reibe man sie täglich einmal mit Alkohol ein.

4. Wenn die Nagel bruchig und trocken sind müssen die Füße jeden Abend eine halbe Stunde in warmes Wasser gestellt und mit Lanolin eingereiben werden. Man reinige die Nagel mit Holzstab (nicht mit scharfen Instrumenten) schneide sie nur bei guter Beleuchtung und nach einem Peinigungsbad. Man schneide die Nagel quer um Verletzungen zu vermeiden.

5. Zu bevorzugen sind Schuhe mit leichtem Leder die gut passen und nicht zu eng sind.

6. Barfußgehen sowie große Hitze oder Kälte an den Füßen ist zu vermeiden.

**Behandlung der Hühneraugen und Hornhautverdickungen** 1. Tauche die Füße in warmes nicht heißes Seifenwasser. Reibe mit Gaze und Feile die tote Haut an den Hühneraugen ab ziehe nicht die Haut ab. Ein Hühnerauge kann mit Hühneraugentinktur behandelt werden. Wiederhole die Behandlung 4 Tage lang. Nach einem warmen Fußbad wird dann das Hühnerauge abfallen. Wenn es nicht leicht ohne Blutung abgeht wiederhole die Behandlung noch 4 Tage.

2. Hühneraugen oder Hornhautverdickungen dürfen nicht abgeschnitten werden.

**Anweisungen bei Hautverletzungen** 1. Gute Frühbehandlung ist von großer Wichtigkeit. Auch bei kleinen Wunden muß der Arzt sofort konsultiert werden.

2. Fuß so hoch wie möglich lagern und nicht au gehen.



3 Manche Chirurgen empfehlen gleich nach der Verletzung die Anwendung steriler Gaze die mit Alkohol getränkt ist Diese Alkoholtupfer sind 1 Stunde lang auf die Wunde zu legen

4 Sofort zum Arzt am besten zum Chirurgen gehen wenn Rotung Schmerzen Schwellung oder andere Zeichen der Entzündung am Fuße sich zeigen Hinzu fügen möchte ich daß bei jeder größeren Verletzung oder bei Anzeichen von Entzündung prophylaktisch einige Tage Penicillin in Depotform zu geben ist Menge und Dauer hängt von den jeweiligen Wundverhältnissen ab

Angesichts der großen Gefahren jeder Gangrän muß unter allen Umständen eine Regularisierung des Kk Stoffwechsels herbeigeführt und unterhalten werden besonders auch hinsichtlich des Blutzuckers im Gegensatz zu DIEBOLD u FALKENHAMMER (unter v NOORDEN) Der Kk Gehalt der Kost soll nicht unter 200 liegen M BURGER sah bei seinen 210 diabetischen Gangränkranken bei 200 bis 400 g Kk in 67% bei über 400 g in 83% Heilung ohne Operation Fett ist bei hohen Blutfettwerten etwas zu reduzieren auf 50—80 g der Pest kann bei niedrigen gehaltenen Calorien (20—25 Cal pro kg Sollgewicht) mit Eiweiß gedeckt werden Bettruhe mit Hochlagerung der Beine ist selbstverständlich

Insulin ist wohl stets erforderlich es sei denn daß die Kk Toleranz sehr hoch liegt (über 300 g) Die von DIEBOLD u FALKENHAMMER gegen die Insulinverwendung erhobenen Bedenken sind wie auch JOSLIN betont unberechtigt Die Vorteile überwiegen bei weitem die potentiellen Nachteile in Gestalt von Ödemen die bei salzarmer Kost und Diuretica sich verhindern oder beseitigen lassen Hypoglykämien sind möglichst zu vermeiden weil sie lokal ungünstig wirken können

Bei der lokalen Behandlung ist streng darauf zu achten daß die trockne Gangrän trocken bleibt Deshalb sind Bäder aller Art und Zusätze weitgehend zu vermeiden Selbst ganz oberflächliche Macerationen begünstigen Bakterienansiedlungen und führen dadurch oft rasch zu der weit gefährlicheren feuchten Form

Empfehlenwert sind Einpuderungen mit Dermatol Vasenol oder Marfanipuder oder vorsichtige Einreibung mit antiseptischen Salben (Lebertran Desitin Marfanilsalben usw) ferner Verwendung von trockener Wärme welche die Schmerzen lindert und die Gefäße erweitert am besten in Form von Kurzwellen diathermie mit schwachen Strömen die vor allem bei bestehender Hypästhesie sehr vorsichtig dosiert werden müssen um Verbrennungen die leicht eintreten können zu verhindern

Die feuchte Gangrän muß mit warmen Seifen oder mit Trypaflavin und Kamillenbädern und anschließenden antiseptischen Salbenverbanden behandelt werden

Von inneren Mitteln sind wohl Padutin besonders in Depotform oder intravenos Kallikrein Lacarnol und Depottestoviron forte am wirksamsten Das entspricht auch den Erfahrungen von GROTE (Z) DIEBOLD FALKENHAMMER COBET u a Von Jodcalciumpulver Nitriten Cholin Atropin und Papaverin habe ich selten Überzeugendes gesehen Trotzdem soll man sie versuchen

Sehr zweckmäßig ist manchmal die Anwendung des Biomotors mit seiner alternierenden Saug und Druckwirkung ebenso wie die analog wirkende intermittierende Venenstauung von HERRMANN u COLLENS

Hinsichtlich der Arbeitsbehandlung von BÜRGER der Kältebehandlung von ALLEN sowie der Atherkocheninjektionstherapie von KATZ habe ich keine Erfahrungen

Erwähnt sei schließlich noch daß neuerdings MUSSON intraarterielle Histamininjektionen empfohlen hat

Das wichtigste Problem bei etwas ausgedehnterer besonders feuchter Gangrän ist stets die Operationsfrage

Sofern es sich nicht um sehr ausgedehnte tiefe Geschwüre mit Absceßbildung und hohen septischen Temperaturen handelt können wir unter dem Schutze hoher Insulindosen und einer zweckmäßigen Diät in der Regel abwarten ob der Prozeß halt macht und Temperatur und Leukocyten abnehmen. Dazu ist es allerdings unbedingt erforderlich so große Insulindosen am besten in mehreren Portionen zu geben daß nicht nur die Glykosurie verschwindet sondern auch der Blutzucker auf ein normales Niveau herabgedrückt wird was durch fortlaufende Blutuckerbestimmungen nur klinisch kontrolliert werden kann. Auch für eine evtl. doch noch nötige Operation schafft man auf diese Weise die günstigsten Bedingungen. Über die günstigen Erfolge von V. BIANCHI mit einer konservativen Behandlung war schon die Rede. Sollte in einigen Tagen trotz radikaler Besserung der Stoffwechsellaage der gewünschte Erfolg nicht eintreten Fieber und Leukocyten ansteigen und der Prozeß fortschreiten so darf dann mit der Amputation des Alter bei Gefäßverschlüssen oft vorkommt so darf dann mit der Amputation nicht gezögert werden denn längeres Zuwarten wurde sogar eine Sepsis zur Folge haben. Die Höhe der Amputation richtet sich weitgehend nach den Ergebnissen der Arteriographie. Sie muß unter allen Umständen einige Zentimeter oberhalb des nicht mehr gefüllten Gefäßes vorgenommen werden. Im Zweifelsfalle lieber etwas zu hoch als zu niedrig da Nachamputationen psychisch sehr ungünstig wirken und immer wieder neue Gefahren heraufbeschworen.

Handelt es sich nur um eine abgegrenzte Gangrän der Zehen oder des distalen Mittelfußes und führen Kleinschnitt Eingriffe wie INCISIONEN Zehabtragungen Sequesterentfernung nicht zum Ziele so hat sich die metatarsale Amputation von MCHITTICK u. a. sehr bewährt (Zusammenfassendes bei H. F. ROOT und FÜRSTLE u. Mitarb.).

Die Amputationserfolge hängen weitgehend von dem Kraftzustand des Kranken und dem richtigen Zeitpunkt des Eingriffs. Ferner dem Auftreten von Komplikationen wie Pneumonie, Thrombose, Embolie etc. ab. Die primäre Mortalität ist fast gleich Null. Ist der Prozeß bereits zu weit fortgeschritten und ist es zu einer Allgemeininfektion gekommen die auch durch hohe Dosen von Depotpenicillin nicht beherrscht werden kann so sterben manche Kranken von Depotur von den 200 Operierten nur 29 waren es 48 im ersten Jahre. Die durchschnittliche Lebensdauer betrug nur 29 Jahre. Gegen die oft sehr heftigen Stumpfschmerzen haben sich Neuromektomien erwiesen. In das Gebiet der Störungen der Zirkulationsorgane gehören wahrscheinlich auch die eigenartigen Krämpfe der Beine bei manchen Diabetikern die MOSS und HERDMAN sowie SHUMWAY beschrieben haben.

## Literatur

## Zusammenfassende Darstellungen (Z)

- LABERTH S. Cardiora culas disease in diabetes mellitus. A clinical study. Acta medica (Stockh.) 146 Suppl. 1 (1933). — ALLEN BARKER and KIDES. Peripheral vascular disease. Philadelphia W. B. Saunders Company 1936.  
 BELL E. F. Postmortem study of vascular disease in diabetes mellitus. Acta medica 144 (1933). — DAB - 396 (1933). — BIANCHI V. Angiopatia in diabete. A. Stuttgart Th. 1934.  
 CRAIG F. Diabetes mellitus. Hdb. d. inn. Med. 4 Aufl. II, S. 194 (1933).  
 HEDGECOCK B. Die Klinik der endokrinen Herz-Kreislaufkrankheiten. Stuttgart 1947. — HERZOG G. Arteriosklerose. In: JOLLENS Diabetes mellitus. Bd. 1 u. 2 New York 1947.  
 HOCZINSKY H. Herzkrankheiten. Bd. II. Drogen u. Leber. Theodor Steinkopf 1943.  
 LEVINE Clinical heart disease 4 Aufl. Philadelphia W. B. Saunders 1931.

- MARBLE A Am Diab Assoc 4 290 (1955)  
 MOSCHKOWITZ E Vascular sclerosis New York Oxford Press 1942  
 POLZER K Herz und Kreislauf In BOLLEAS Diabetes mellitus (Z) S 427 1950  
 RATSCHOW M Die peripheren Durchblutungsstörungen Berlin Springer 1943 —  
 ROOT H F Cardiorenal vascular disease in JOSLIN u Mitarb Treatment of Diabetes mellitus (Z) 8 Aufl S 481 1946 — AMER J Med Sci 21 545 (1949) — Degenerative complications of diabetes A review J Clin Endocrin & Metabolism 12 458 (1950) —  
 Surgery and diabetes in JOSLIN u Mitarb (Z) 9 Aufl S 571 1952 — Cardiovascular — renal disease in JOSLIN u Mitarb (Z) 9 Aufl S 395 (1950)  
 SCHMERT G Coronarsuffizienz Angina pectoris Herzinfarkt in Bd IX des 2. Aufl des Handbuches der inneren Medizin (im Druck)  
 UHLENBRUCK Die Klinik der Coronarerkrankungen Berlin Springer 1940  
 WARREN E The pathology of diabetes mellitus 2 Aufl Philadelphia Lea & Febiger 1938 — WARREN S and LE COMPTE The pathology of diabetes mellitus 3 Aufl Philadelphia Lea & Febiger 1950 — WHITE P Seminar on degenerative lesions and metabolism National Inst of Health 1947 — Heart disease 4 Aufl New York Macmillan & Co 1951 — WOLLHEIM E Hypertonie Hypotonie Bd IX dieser Auflage des Handbuches der inneren Medizin (im Druck) — WOLLHEIM E u W FRANKE Erkrankungen der Gefäße Allgemeine Pathologie der Gefäßerkrankungen Erkrankung der Aorta und der großen Gefäße Die peripheren Durchblutungsstörungen in Bd IX dieser Auflage des Handbuches der inneren Medizin (im Druck)

### Ein elaborieren (erster Teil)

- ALLEN F M Amer J Surg 66 225 (1941)  
 BELLET and DYER Amer Heart J 13 72 (1934) — BOHNENKAMP H Med Welt 1939 Nr 49 — BOWENY KÖNIG zit bei Bell (Z) — BURGER Surgical and treatment by Amer Authored by A J OCHSNER Philadelphia Lea & Febiger 1950 — BURGER M Diskussionsbemerkungen zur Diabetestherapie Dtsch med Wochr 1949  
 COLLENS Amer Heart J 11 70 (1936) — CRASSOUSIS M u P POULIKAKOS Hypertonia und Diabetes Dtsch Arch klin Med 18 110 (1941)  
 DIEBOLD u FALKENHAMMER Dtsch Arch klin Med 181 125 (1934)  
 EDITORIAL Prevention and treatment of arteriosclerosis J Amer Med Assoc 141 397 (1949)  
 FANCONI G A BOTSCHJEV u C KUSMINE Helvet Paediatr Acta 8 341 (1949) — FÜRST W and L G HERMANN Value of transtatarsal amputation in the management of gangrene of toes Arch Surg 57 497 (1948)  
 GORDONOFF T Progr Clinica 1 7-1 (1934) — GRAFE E Münch med Wochr 1930 Nr 44 — Über die Bedeutung von Ernährungs- und Stoffwechselerkrankungen für Entstehung und Verschlimmerung von Kreislaufleiden 11 Tagg der Ges für Kreislaufforsch Verh S 125 1949  
 HEPBURN P H and GRAHAM Amer Med J Sci 146 782 (1928) — HERMANN F Passive vascular exercises New York J B Lippincott Company 1936 — HETÉNYI G Wien Arch inn Med 18 9 (1927)  
 KATZ New Orleans Surg J 98 542 (1946) — KYLIN E Dtsch Arch klin Med 143 373 (1924)  
 LABBÉ M et LEPANTIN Bull Soc med Hop Paris 48 522 (1924) — LEHNER zit bei Bell — U S Life Tables and Actuarial Tables U S Department Comm Washington 1946 Zit bei J M RABINOWITZ Diabetes mellitus Amer J Digest Dis 16 95 (1949)  
 MAJOR H Arch Int Med 41 797 (1929) — MARANON C Abh Grenzgeb inn Sekret 19 H 1 — MINSKE B u H SCHUTT Dtsch Z klin Med 173 3 9 (1936) — MORRISON B and S G BOGAN Amer J Med Sci 144 313 (1927) — MUSSON S A new treatment for the relief of obliterative diseases of peripheral arteries Ann. Int Med 29 903 (1948)  
 RABINOWITZ J M Canad Med Assoc J 9 162 (1933) 31 306 (1944) — RICKETTS J Amer Med Assoc 139 7 (1949) — ROOT H F Arch Surg — 179 (1931) — Factors influencing success in transtatarsal amputations New England J Med 339 453 (1948) — ROOT H F and A GRAYBILL J Amer Med Assoc 1930 915  
 SCHWARZ zit nach FALTA (Z) S 133 — SHUMAN C R Amer J Med Sci 11, 54 (1933) — SCHWEERS A Z klin Med 134 239 (1939) — SHEPARDSON U C Arch Int Med 4, 674 (1930) — STREIT T Z klin Med 143 313 (1933)  
 THANHAUSER S Klassifizierung der xanthomatösen Erkrankungen Ärztl Forsch 2 295 (1948)  
 WANG S H Clin Med J 51 159 (1937) — WEITZ Z klin Med 96 151 (1933) — WHITE M J Amer Med Assoc 124 1030 (1944) — WHITE P Diabetes in childhood and adolescence Philadelphia Lea & Febiger 1932 — Diabetes and childhood in JOSLIN u Mitarb 8 Aufl S 741 1946 — WHITE P and WASKOW Arteriosclerosis in childhood

diabetes South Med. J 41 561 (1948) — WILDER F M South Med J 10 241 (19 6) — WILKENS and FRIEDLAND New England J Med 29 17 (1943)

### *Ein elaborieren (weiter Teil)*

ANDERSON G E Metabolic aspects of vascular degeneration in diabetes mellitus N Y State J Med 49 2000 (1949)

BELL E F Arch of Path 49 469 (1950) — BRAXIER T Diabete gangrene et tétanos Rev med Liège 800 (1950) — BURGER Surgical diagnosis and treatment Philadelphia Lea & Febiger 19 0 — BURGER M Die Lipidosen In Handbuch der inneren Medizin 3 Aufl Bd VI/2 S 839 1944

COBET P Chirurg 5 548 (1936)

DOLOZ H Vascular complications of diabetes mellitus Bull New York Acad Med 11 Ser 1 779 (1950)

FELDMAN M and M FELDMAN jr Amer J Med Sci 53 (1954)

GEOTE L R Neuzzeitliche Diabetestherapie Erg inn Med 1933 18

HART J F Diabetes and arteriosclerosis Med Clin N Amer 1949 795

JOSLYN E P J Amer Med Assoc 179 1 (1949) — Status of living diabetics with onset under forty years of age J Amer Med Assoc 14 09 (1951)

KATZ L B u a Arch Int Med 40 14 (1947) 8 30 (1949) — KREIDING V P

II F POOT and A MARBLE Importance of control of diabetes in prevention of vascular complications J Amer Med Assoc 140 964 (1950) — KNICK B Wandlungen von Art und Häufigkeit der Komplikationen bei Diabetes mellitus und ökonomische Diabetesbehandlung Klinische Beobachtungen aus den Jahren 1939—1949 Dtsch med Wochr 1951 0 37 — KORTH Klinische Elektrokardiographie Berlin Springer 1940

MILNERSON J The prognosis of diabetes mellitus A study of 101 patients surviving at least 15 years Acta med scand (Stockh) 134 330 (1950) — Cardiovascular and renal findings in long-standing diabetes mellitus A study of 101 patients surviving at least 15 years Acta med scand (Stockh) 139 94 (1950) — McHITTRICK L S u a Transmetatarsal

amputation for infection or gangrene in patients with diabetes mellitus Amer J Surg 180 826 (1949) — MELLINGHOFF K u W GROLL Elektrokardiographische Reihenuntersuchungen bei Zuckerkranken Ärztl Wochr 1948 107 — MILLARD S B and H F ROOT Amer J Diet Dis 1 41 (1949) — MILLOTT J J Amer Med Assoc 11 1143 (1939) —

MOSS H K and L G HERRMANN Amer Heart J 34 409 (1949) — MOSKOWITZ E The relation of hyperplastic arteriosclerosis to diabetes mellitus Ann Int Med 34 1137 (1951)

ROBINSON BRUCE Arch Int Med 64 409 (1939) — ROOT H F and SHARKEY Ann Int Med 9 873 (1938) — ROOT H F K H SINDEY and K ZANCA Factors in the rate of development of vascular lesions in the kidney retinal and peripheral vessels of the youthful diabetics Amer Digest Dis 14 179 (19 0) — POOT H F A MARBLE and J L WILSON Relation of control of diabetes to vascular degenerative lesions in young diabetics Trans Amer Clin A Chnat Assoc 6 1000 (1951)

SAUER H u H KOTCH K Mbl Augenheilk 103 390 (1953) — SHUTE W E and E V SHUTE Diabetic gangrene Brit Med J 19 16

WHITE P and D WASKOW Arteriosclerosis in childhood diabetes Proc Amer Diab Assoc 8 139 (1948) — WILSON J L H F ROOT and A MARBLE Prevention of degenerative vascular lesions in young patients by control of diabetes Amer J Med Sci 141 419 (1951)

### *e) Krankheiten der Niere und der Harnwege*

Das Auftreten von Albuminurie ist bei Zuckerkranken außerordentlich häufig zumal wenn man regelmäßig mit feinen Proben untersucht v NOORDEN gibt für 600 Fälle einen Durchschnittsprozentsatz von 21 5% an in 10 5% handelte es sich um echte Nephritiden oder Kreislaufkrankungen Der Prozentsatz steigt mit zunehmendem Alter bis auf 38% je in eits der 50 Jahre Andere Autoren haben Zahlen bis zu 68 7 / errechnet die wohl sicher zu hoch sind Außer dem Alter ist auch die Schwere des Diabetes vor allem der Acidose von Einfluß Im ausgebildeten Coma fehlen Eiweiß und Cylinder (Komaeylinder) so gut wie nie es hängt das wohl mit der mieren schädigenden Wirkung der Ketonkörper zusammen Daneben scheint aber auch der Durchtritt von Zucker durch die Nieren für diese nicht gleichgültig zu sein Beiden besonders empfindlichen Kaninchen kann man durch große enterale oder parenterale Zuckergaben fast stets eine Albuminurie oder Cylindurie erzeugen Charakteristisch für die diabetische Albuminurie ist einmal daß es sich immer nur um Spuren oder ganz geringe Mengen von Eiweiß handelt und ferner daß oft bald nach Beseitigung von Glykosurie oder Acetonurie auch die Eiweißproben wieder negativ ausfallen

ASCHOFF faßte zweckmäßig alle Nierenveränderungen welche durch den diabetischen Prozeß in sich hervorgerufen werden unter der Bezeichnung Nephropathia diabetica zusammen. Sie sind charakterisiert durch Schwellung der Epithelien, Vergrößerung der Glomerulärepithelien, Fettkörnchenanhaftung sowie die charakteristischen von EHRLICH zuerst beschriebenen Glykogenablagerungen, deren chemische Identifizierung aber noch aussteht. Klinisch ist wichtig, daß die Funktion immer intakt bleibt, vom Koma wohl abgesehen. Die hin und wieder angegebene verzögerte Wasserausscheidung ist wahrscheinlich stets durch extrarenale Momente, vor allem die Neigung des diabetischen Organismus zu Ödembildung hervorgerufen, darf also nicht den Nieren zur Last gelegt werden.

Nur bei etwa 10% der Albuminurien und Cylindrurien bei Diabetikern liegt ein ernstes Nierenleiden vor.

Zuerst ist hier die von KIMMELSTIEL u. WILSON 1936 beschriebene sog. *intercapillare Glomerulose* zu nennen, eine vorher merkwürdigerweise noch nicht entdeckte Glomeruluserkrankung, die vorzugsweise wenn auch nicht ausschließlich bei Zuckerkranken vorkommt. Es handelt sich dabei um schwere hyaline Degenerationen besonders im Zentrum der Glomeruli, wobei der Hauptteil der hyalinen Massen zwischen den Glomerulusschlingen liegt. Gleichzeitig liegt meist eine Arteriosklerose mit fettigen Degenerationen der Gefäßwände vor.

Die zunächst nur bei 8 Nieren beschriebenen typischen Veränderungen wurden bald in wechselndem Grade auch von anderen Autoren festgestellt. Die Angaben für das Vorkommen bei Zuckerkranken schwanken in den weiten Grenzen von 9,6% (HENDERSON) von der Mayo Klinik und 82% ein Beweis dafür, daß die Deutung der Befunde nicht immer ganz leicht und in manchen Fällen weitgehend in das subjektive Ermessen des Untersuchers gestellt ist.

Auch in Deutschland sind die Befunde bestätigt, so von FAHR, FABER, SPÜHLER u. ZOLLINGER, HORST, DIMMERICH u. a. (Lit. bei E. GRAFE).

Neuerdings (1951) unterscheidet KIMMELSTIEL 2 Formen der intercapillaren Glomerulose, den für D. m. spezifischen nodulären Typ und einen diffusen, weniger spezifischen Typ im Sinne einer Glomerulonephrose.

Entgegen einer ursprünglichen Annahme handelt es sich bei der intercapillaren Glomerulose nicht um für den D. m. spezifische Veränderungen, sondern sie werden in einem wechselnd angegebenen Prozentsatz auch bei älteren Nichtzuckerkranken gefunden, so von FAHR unter 30 Sektionen siebenmal von ZWIS bei Nichtdiabetikern in 16% (vgl. auch GOODOF, HORN u. SMETANA u. a.) doch sind sie anscheinend bei Nichtdiabetikern weit weniger ausgeprägt und nicht immer eindeutig klar. BELL fand Nierengefäßveränderungen bei Diabetikern in 10,5%.

Nie finden sie sich bei Zuckerkranken zu Beginn des Leidens, sondern sie treten meist erst nach ca. fünf Jahren und dann mit der Dauer in steigendem Umfange auf. Dabei besteht merkwürdigerweise keine Abhängigkeit von der Schwere des Grundleidens. Auch das jugendliche Alter bleibt nicht verschont. So fand sie F. H. ROOZ (Z) bei 12 Kranken im Alter von 25–32 Jahren in 3 Fällen.

Auch experimentell lassen sich wie FOALIA u. Mitarb. an subtotal pankreasresectierten Ratten mit Zuckerüberfütterung zeigen, die gleichen Veränderungen hervorrufen.

Im Leben läßt sich die Diagnose in den Anfängen meist gar nicht und auch später manchmal nicht mit Sicherheit stellen, weil die Abgrenzung gegenüber anderen Nierenerkrankungen große, unter Umständen unüberwindliche Schwierigkeiten machen kann. Befallen sind meist männliche Zuckerkranken über 50 Jahre mit langdauerndem Bestehen des Grundleidens. Charakteristische Symptome sind Albuminurie, Cylindrurie, Ödeme, Hypertonie, Retinitis diabetica, Hypoproteinämie und Lipidausscheidung im Harn, also Befunde, die zum Teil an eine

chronische Nephritis mit nephrotischem Einschlag erinnern. Erste Symptome sind meist Albuminurie, Cylindrurie und Retinopathien, die überhaupt fast nie fehlen.

Der Nierenprozeß ist stets progressiv und führt nach I OOT u. Mitarb. COLWELL, I IFFEN u. Mitarb. in spätestens 6—7 Jahren zum Tode, entweder durch Uraemie oder Herzinsuffizienz. Auch die beste Behandlung kann daran nichts ändern, ancheinend auch nicht hinreichend der zeitlichen Verhältnisse.

Die Ätiogenese der Krankheit ist vorläufig völlig unklar (vgl. dazu EMMERICH). Irgendwie muß sie wohl mit dem D m in Beziehung stehen. Auch hier ist wie bei der Arteriosklerose eine übergeordnete gemeinsame Noxo vermutet worden. Ähnlich wie bei der zum Teil verwandten Lipoidsklerose ist auch an Störungen im Eiweiß- und Lipidstoffwechsel sowie Infektionen gedacht worden, aber vorläufig sind das alles noch unbewiesene Hypothesen, von denen die Infektionstheorie vielleicht noch die meiste Wahrscheinlichkeit für sich hat.

Neben der Glomerulose kommen bei Diabetikern auch andere chronische Nierenleiden anscheinend vermehrt vor. Es gilt das vor allem für die chronische Glomerulonephritis und die Sklerose, während akute Nephritiden und echte Lipoidnieren so gut wie keine Rolle spielen. ROOS, STADEN u. ZAVCA fanden unter 131 Diabetikern mit einer Dauer des Grundleidens von 10—19 Jahren bei 61 = etwa 46% eine Nephritis. Chronische Nephritis wurde von WARREN bei 464 Diabetikersektionen in 20% festgestellt, eine sehr hohe Zahl.

Nach der großen Mortalitätsstatistik von JOEL u. Mitarb. starben in der Insulinära 46—51% der Zuckerkranken an Nierenleiden, wobei offenbar die Schrumpfniere das Hauptkontingent stellt.

Wie läßt sich diese lebensgefährliche Nierenkomplikation bei Zuckererkrankten verhindern? Es kehren hier dieselben Erwägungen wieder wie bei den sehr ähnlichen Kreislaufleiden. Ganz lassen sie sich wohl nicht vermeiden, aber wohl durch eine eifrig gewählte Behandlung mit dauernder Kompensation des Kohlenstoffwechsels weitlich einschränken. Dafür haben neuerdings die vorher erwähnten Untersuchungen von ROOS u. Mitarb. in gewisserm Sinne bei einem allerdings nicht großen Material von 131 kranken Diabetikern den Beweis erbracht, indem sie feststellten, daß es bei schlecht eingestellten Kranken in 40% bei gut kompensierten nur in 7% zum Auftreten eines Nierenleidens kam.

Als Kuriosum sei schließlich noch das kurzlich von JACSON, BATES u. Mitarb. beschriebene Zusammentreffen von Osteodystrophie mit D m erwähnt. Bei diesem sehr seltenen mit angeborenen Leiden mit multipler Cystenbildung (nur 100 Fälle der Weltliteratur) lag auch eine cystische Durchsetzung des Pankreas als Ursache des D m vor.

Auch Entzündungen der harnableitenden Wege sind bei Zuckerkrankheiten anscheinend häufiger als bei Nichtdiabetikern.

Fitzige Entzündungen der Harnwege finden SHARPEY u. I OOT sogar in 19% bei Diabetikerausweisen, meist ohne daß es die Todesursache war. Die Infektionen meist mit Streptokokken, Staphylokokken oder Bacterien können sowohl ascendierend oder descendierend eintreten. Bei Frauen kommt es infolge der kurzen Harnröhre weit häufiger dazu. Die eindringenden Bakterien oder Spilzpilze finden in dem zuckerhaltigen Urin einen besonders guten Nährboden. Ganz eigentümliche Verhältnisse können sich ergeben, wenn — ein fast nur bei Frauen vorkommendes seltenes Ereignis — durch Unachtsamkeit Hefe in die Blase eindringt und dort ihre Gärwirkung entfaltet. Dann kann es zu Pneumaturie kommen, die natürlich nicht mit den gleichen Folgeerscheinungen bei Blasen-scheiden- oder Blasenmuskeldarmfeln verwechselt werden dürfen.

Eine Pneumaturie durch Gasbrand hat TRAMMELSEN (Z) beschrieben.

Selten greifen die entzündlichen Veränderungen der Harnwege auf die Nachbarschaft bei Männern auf Prostata Samenleiter Hoden und Nebenhoden über.

Die *Behandlung dieser Komplikation* ist die gleiche wie sonst auch. An erster Stelle steht die Forderung einer absoluten Beseitigung der Glykosurie da den Erregern unter allen Umständen der günstige Nährboden entzogen werden muß. Gelingt dies so sind die Ausheilungschancen die gleichen wie bei Nichtdiabetikern. Unter den Medikamenten stand früher das Albusid in Stößen mit Tabletten oder Injektionen an erster Stelle heute sind es die Antibiotica der verschiedensten Art. Die Auswahl hängt von dem Ergebnis der Testungen mit den jeweils vorliegenden Bakterien ab. Ferner kommen Urotropin Salol Neotropin Cytotropin Heval Astra Barentraubentee Gantresin und die Quellen von Wildungen und Bruckenaus in Betracht. Mit Blasen- oder Nierenbeckenspülungen (mit Borsäure Collargollosungen Agolaval usw.) sollte man sehr zurückhaltend sein und sie nur dann vornehmen wenn man sich vergewissert hat daß der entsprechende Abschnitt der Harnwege tatsächlich infektiös entzündet ist.

## Literatur

### Nieren und Harnwege

#### Zusammenfassende Darstellungen (ZII)

BARNARD D M, A D STORY and H F ROOPE Urinary tract infections in diabetic women New England J Med 248 136 (1953) — BELL E F Renal diseases S 373 386 Philadelphia Lea & Febiger 1946 u Diabet 2 316 (1953)

FAHR TH Handbuch der speziellen und pathologischen Anatomie und Histologie Bd 6/1 (1950) Bd 6/2 (1954) — FREY W u F STUTZ Nieren und ableitende Harnwege Hdb der inn Med 4 Aufl Bd 1 1951

GRAFE E Nierenveränderungen beim Diabetes mellitus in Nierenkrankheiten von E BECHER Bd 2 S 318 Jena Gustav Fischer 1947

RIFKIN H The specific renal disease of diabetes mellitus Springfield Thomas 1950 — POOT H F Cardio renal vascular disease in JOSLIN u Mitarb Treatment of diabetes mellitus 8 Aufl (Z) S 481 1946 — Renal disease in JOSLIN u Mitarb 9 Aufl S 413 1952 — Degenerative complications of diabetes A J Clin Endocrin u Metabolism 15 46 (1952)

STYRON C W The genito urinary system in diabetes in JOSLIN u Mitarb Treatment of diabetes mellitus (Z) 9 Aufl S 570 1952

ÜBELHOR H Harnwege und männliche Geschlechtsorgane In BOLLERS Diabetes mellitus (Z) S 561 1950

#### Einzelarbeiten

ASCHOFF L Lehrbuch der pathologischen Anatomie Jena Gustav Fischer 1938

BECHMUS A A Bull Soc med Hop Paris 222 (1951) — BJERKELUND Chr J Diabetic renal disease Clinic studies of 133 diabetics treated in med depart of the university hospital Oslo Acta med scand (Stockh) 169 133 (1951)

COLWELL A M Inter-capillary glomerulosclerosis Quart Bull Northwest Univ Med School 2 216 (1948)

DAWSON J and A PLATT Renal complications in diabetes mellitus Brit Med J 1948 310

EXNERICH H Zur Pathogenese der diabetischen Glomerulosklerose Dtsch Arch klin Med 196 116 (1949)

FAHR TH Virchow Arch 309 III (1942) — FANCHON G u a Nephropathie bei diabetischen Kindern Helvet paediatr Acta 3 341 (1949) — FOGLIA V G A E MANCINI and A F CARDEZA Glomerulosclerosis of the kidney of a diabetic rat as a result of subtotal pancreatectomy Rev soc argent Biol 24 114 (1948)

GOODER J Ann Int Med — 373 (1949)

HENDERSON Thesis Graduat School Univ of Minnes Marcy 1944 — HOGAN O Renal function in diabetic nephropathy Acta med scand (Stockh) 216 b 3 (1949) — HORN P and SMETANA Amer J Path 19 93 (1942) — HORST W Über das nephrotische hypertensive Syndrom bei Diabetes mellitus und die diabetische Glomerulosklerose Dtsch med Wschr 1941 22b

JOSLIN E P Status of living diabetics with onset under forty years of age J Amer Med Assoc 14 209 (1951)

KIMMELSTIEL P. and WILSON Interapillary lesions in the glomeruli of the kidney Amer J Path 1: 83 (1936) — KIMMELSTIEL P. Interapillary glomerulosclerosis and diabetes Gaz méd portug 4: 649 (1951)

MANX G V. C. GARDNER and H. T. ROOT Penial complications of diabetes mellitus Bull New England J Med 170 (1948) — MANX G V. and J. CODDARD The production of renal glomerular lesions in diabetic rat J Clin Invest 28: 97 (1949) — MARBLE A. J. L. WILSON and H. T. ROOT Diabetic nephropathy a clinical syndrome Trans Assoc Amer Physicians 64: 353 (1951) — MARTENSON J. The prognosis of diabetes mellitus A study of 211 patients surviving at least 15 years Acta med scand (Stockh) 111: 335 (1950) — MELLINCHOFF K. Über diabetische Nephropathie Dtsch med Wschr 1953: 16 — MILLARD E. D. and H. F. POOT Degenerative vascular lesion and diabetes mellitus Amer J Digest Dis 15: 41 (1949)

PITKIN H. J. G. PARKER E. B. POLY J. J. BERKMAN and D. SPERO Diabetic glomerulosclerosis Clinical and pathological observations with special reference to double fatty cell and casts in urine Medicine 49 (1948) — ROBERTSON J. A. C. H. CARY and A. H. BAYNES Penial function in diabetic nephropathy Arch Int Med 81: 570 (1951) — POOT H. F. P. H. SNYDER and R. ZANCA Amer J Hist Dis 1: 173 (1950)

SHARKEY T. H. P. and H. F. POOT J. Amer Med Assoc 104: 231 (1931) — SREGAL S. and A. C. ALLEN Interapillary glomerulosclerosis and nephrotic syndrome in diabetes mellitus J Amer Soc 201: 81 (1941) — SPÜHLER, H. U. ZOLLINGER La glomerulose diabétique Semaine méd 1944: 251

WARREN J. and LE COMPTE The pathology of diabetes mellitus 3. Aufl Philadelphia Lea & Febiger 1951 — WHITE P. Diabetes in childhood Joslin u. Mitarb. (Z) 8: Aufl S 741 (1946) — WHITE P. and E. WASKOW Arteriosclerosis in childhood diabetes Proc Am Med Assoc 84 (1949) — WILSON J. L. H. T. ROOT and A. MARBLE Prevention of degenerative vascular lesions in young patients by control of diabetes Amer J Med Sci 171: 479 (1951) — Diabetic nephropathy New England J Med 243: 13 (1951) — Controlled versus free diet management of diabetes J Amer Med Assoc 145: 6 (1951)

ZUBROD CH. G. ST. L. EVERSOLE and G. W. DANA Besserung des Diabetes und auf fallende Seltenheit einer Acidose bei Kranken mit KIMMELSTIEL WILSONschen Veränderungen New England J Med 243: 618 (1951)

## c) Erkrankungen des Nervensystems und der Sinnesorgane

Erkrankungen des Nervensystems sind nicht so selten wie man früher annahm wenn man leichteste Ausfallserscheinungen mit einrechnet

Der erste Beschreiber war 1864 MARCHAL de CALVI (weitere historische Daten bei R. N. de JONG) Neueste zusammenfassende Darstellungen bei RUDY u. EISTEIN (1945) K. W. RUNDLESS (1945) BAILEY u. MURRAY in der Monographie von JONLIN u. Mitarb. 8. Aufl. S 557 (1946) und 9. Aufl. S 490 (1952) sowie in der großen Monographie von WILSON

BROCK u. KLOVSTAT behaupten daß unter ihren 426 Diabetikern 20,7% allein an Polyneuritis gelitten haben Die Zahlen anderer Autoren sind allerdings niedriger

Betroffen sind vor allem ältere Menschen mit langdauerndem ungenügend behandeltem DM Als Durchschnittsalter wird von JONLIN u. Mitarb. 50,5 Jahre angegeben Der jüngste Kranke war 25 der älteste 77 Jahre alt

Befallen kann das Nervensystem in allen seinen Teilen werden wenn auch in wechselndem Prozentsatz Nach HIKSON u. Mitarb. finden sich neurologische Abweichungen bei 57% der Zuckerkranken Nach RUDY u. EPSTEIN entfallen 4% auf Neuritis 28% auf Myelopathien 4% auf Encephalopathien (einkl. Gehirnerven) und 11% auf das autonome Nervensystem (Blasenstörungen usw.) Die hypoglykämischen Ausfallserscheinungen sind nicht mit einbegriffen und sollen auch von mir erst an anderer Stelle (vgl. Kapitel Hypoglykämie) abgehandelt werden

Die diabetische Neuritis oder Polyneuritis in der angelsächsischen Literatur etwas irreführend und verallgemeinernd Diabetic neuropathy genannt ist von den verschiedenen Autoren in verschiedene Gruppen eingeteilt

Folgende kleine von mir etwas modifizierte Tab. 88 von TRITSCHEIT gibt dafür einen Überblick



Tabelle 68 *Einstufung der diabetischen Neuropathie nach TREUSCH u. a.*

Autor	Gruppe I	Gruppe II	Gruppe III
TREUSCH	Diabetiker mit Schmerzen	Ischämische Neuropathie	Diabetische Polyneuritis
WOLTMANN u. WILDER		8 Fälle	2 Fälle mit diabetischer Pseudotabes
ROOT u. ROGERS	Abnorme Ernährung	Neuritis mit ungenügender Blutzufuhr	Diabetische Neuritis mit Lahmungen
JORDAN	Hyperglykämischer Typ	degenerativer u. calculartischer Typ	Diabetische Neuritis Diabetische Tabes Neuritischer Typ
SWARTZ	Diabetische Neuritis ohne Symptome	Diabetische Neuritis mit Symptomen	Diabetische Neuritis Diabetische Tabes Neuritischer Typ

## Gruppe IV Diabetische viscerele Neuritis (TREUSCH)

Keine dieser Einteilungen ist befriedigend. Insbesondere gehört die Pseudotabes diabetica nicht zur Neuritis, da sie ein Puckenmarksleiden ist. Vielleicht ist es überhaupt richtiger auf eine Unterteilung zu verzichten.

Die subjektiven Symptome der diabetischen Neuritis sind die gleichen wie bei jeder anderen Form der Neuritis: Schmerzen, Paraesthesien, schlaffe Lahmungen und Ataxien, objektiv Störungen der Hautsensibilität, der Reflexe, des Vibrationsgefühls, Muskelschwäche bis zu schweren Lahmungen, sensorisch bedingte Ataxien. Nachst den Sensibilitätsstörungen, die fast nie fehlen, sind Reflexanomalien an den Beinen am häufigsten. Nach RUNDLES betreffen sie in 80% die Achillessehnen, in 66% die Patellarsehnen. Der Typus der Ischias ist am häufigsten vertreten. Daß nicht nur die peripheren Nerven erkrankt sind, sondern auch die hinteren Wurzeln, geht daraus hervor, daß sich nach POOT, ROGERS, NEEDLES u. a. in 80% der Fälle Liquorveränderungen (Eiweiß und Zellvermehrung, pathologische Colloidreaktionen) finden. Wie kommt diese diabetische Neuritis zustande? Exakt können wir diese Frage heute nicht beantworten. Wir kennen nur eine Reihe von Faktoren, die hier von Einfluß sind. In vielen Fällen liegt eine Hyperglykämie und ein schlecht kompensierter Kohlenhydratstoffwechsel vor, während eine Acidose nicht von Bedeutung ist. In anderen Fällen spielen exogene Infektionen und Intoxikationen (Alkohol usw.) gegebenenfalls auch Schwangerschaft und chirurgische Kränkheiten eine Rolle, ferner Aneurismen, worüber günstige Reaktion mancher Fälle auf Zufuhr von B-Vitamin-Präparaten spricht (NEEDLES u. a., Lit. bei DE JONG).

Umstritten ist die Frage, ob auch Veränderungen in den die Nerven versorgenden Gefäßen von Bedeutung sind, die zur Ischämie und Anoxämie der Nerven führen. Vor allem KAVAR hat an solche Möglichkeiten gedacht. In einigen Fällen sind auch tatsächlich solche Veränderungen gefunden worden. Auch intranervale Stoffwechselstörungen sind angeschuldigt worden, so von RUNDLES (Z). JORDAN, FANDALL u. a. finden in diabetisch-neuritisch erkrankten Nerven einen abnorm hohen Gehalt an Lipiden (Phosphatiden, Cholesterinen und Cerebrosiden). Diese sollen einer Demyelinisation Vorschub leisten.

Alle die genannten Faktoren gelten immer nur für einzelne Fälle. In anderen sind die gleichen Faktoren vorhanden, ohne daß es zu einer neuritischen Erkrankung kommt.

Wir kennen eben vorläufig die tieferen Gründe nicht, und es hieße die hier vorliegenden Probleme zu sehr zu vereinfachen und in ein völlig dunkles Gebiet zu verschieben, wenn man annehmen wollte, konstitutionell bedingte verschiedene Realisationsweisen von Nerven oder Gefäßen seien das Maßgebende.

Die 2. Gruppe der diabetischen Nervenerkrankungen umfaßt die *Myelopathien*. Die klinischen Erscheinungen sind sehr ähnlich denen der peripheren Neuritis, aber die Ataxien und Reflexveränderungen sind in der Regel viel stärker ausgesprochen, während Sensibilitätsstörungen zurücktreten können. Dazu kommen manchmal Babinski-Blasen- und Mastdarmstörungen, Impotenz, trophische Störungen mit Ulcera und Arthropathien. ALTHAUS machte zuerst (1885) auf die weitgehende Ähnlichkeit mit der echten Tabes aufmerksam. LEVAL PICQUECHE (unter CHARCOT) prägte dann einige Jahre später den Ausdruck *Pseudotabes diabetica*.

Anatomisch findet man (Lit. bei DE JONG) Veränderungen an den Hintersträngen im Sinne von Gliosis, Vascularisation, Parafizierung und Substanzverlust. Auch an den motorischen Vorderhornkernen sind in älteren Beobachtungen von NOYNE (Lit. bei DE JONG) u. a. Degenerationen beschrieben worden; neuere Untersuchungen haben sie allerdings nicht bestätigt. In 87 sind nach ROOT u. POGGERS, BAILEY u. MITBRAY (Z) u. a. pathologische Liquorveränderungen vorhanden.

Hinsichtlich der Pathogenese der diabetischen *Pseudotabes* werden die gleichen Faktoren wie bei der Neuritis namhaft gemacht. Eine Entscheidung ist hier erst recht nicht zu treffen.

Die 3. Gruppe enthält die relativ sehr seltenen *diabetischen Encephalopathien* einschließlich der Gehirnnervenschwächen, aber ausschließlich der retinalen und Bulbusveränderungen an den Augen. Veränderungen, die später noch zu besprechen sind, Augenmuskellähmungen sind größte Raritäten. ROOT, WEINSTEIN und DOLGER; ferner kurzlich in 3 Fällen LARSEN u. AUCHINCLOSS haben sie beschrieben. Auch ich sah eine Abducensparese in einem Falle. Sehr selten sind ferner retrobulbare und Opticusneuritis sowie Nervenschwäche. Etwas häufiger sind Pupillenveränderungen im Sinne von Miosis, Entrundung, Anisocorie, verlangsamer Reaktion auf Lichteinfall und Convergenz bis zur vollkommenen Starre, die allerdings fast stets den Verdacht eines zusätzlichen Leidens erregt.

Ein besonderes Interesse besitzen *Veränderungen im Hypothalamus*. CLAUDE BERNARD hat bereits die Frage eines zentralen Diabetes aufgeworfen. BRUGSCH, DRESEL u. LEVI haben zuerst experimentell und klinisch Veränderungen festgestellt, vor allem im N. paraventricularis (Lit. und eigene Untersuchungen bei FROMMELT). Glykosurien sind bei Gehirnerkrankung und zentral angreifenden Vergiftungen nicht so selten. Mein Mitarbeiter STIECK konnte zum ersten Male durch Setzung feinsten nekrotisierender Stichherde ins Zwischenhirn einen echten permanenten Diabetes beim Hunde erzeugen.

MORGAN behauptet, bei sämtlichen 10 von ihm untersuchten Diabetikergehirnen in den Ncl. paraventricularis Ganglienzellen Schwund, Chromatolyse und Phagocytose von Ganglienzellen gefunden zu haben.

Eine Bestätigung dieser prinzipiell sehr wichtigen Befunde steht vorläufig noch aus.

Als 4. und letzte Gruppe erwähne ich die *Störungen im autonomen Nervensystem*, die früher vielfach übersehen, falsch gedeutet oder unterbewertet wurden.

Sie betreffen sowohl das sympathische wie das parasympathische System.

Sie äußern sich vor allen Dingen an der Haut: die Störungen der Konsistenz der Perspiration und Vasomotorientätigkeit sowie Atrophien, Ödeme und v. a. motorische Veränderungen aufweisen kann.

In zweiter Linie liegen Störungen in der Urogenitalsphäre vor. IUDLES fand sie sogar unter 115 nervenkranken Diabetikern in 20,6%. 19 waren vollkommen impotent, 18 hatten eine Blasenatonie oder Blasenlähmung. Sehr viel seltener sind Mastdarmlähmungen mit nächtlichen Durchfällen.

Auch die von RUDLES beschriebene orthostatische Hypotension und Tachycardie gehören wohl in dies Gebiet.

Im einzelnen Fall kann die Abgrenzung gegenüber primär vasculären oder endokrinen Störungen Schwierigkeiten machen oder überhaupt unmöglich sein.

Auf die *Behandlung* der genannten diabetischen Neuropathien kann hier nicht eingegangen werden. Sie ist im wesentlichen die gleiche wie sonst ohne das Grundleiden. In jedem Fall ist daneben streng auf eine vollständige Kompensation des Kohlenhydratstoffwechsels zu achten.

*Kombinationen mit andersartigen organischen Nervenleiden* wie Epilepsie, Hemichorea, Paralysis agitans, Encephalitis multiplex, Sklerose, Tabes, Bulbäre Paralyse, myotrophischer Lateralklerose, FRIEDREICHSCHE Ataxie usw. kommen als große Paritäten vor. Da sie kausal in keiner Beziehung zum Diabetes stehen, sondern rein zufällig sich mit ihm verbinden, sind sie für unsere Betrachtungen ohne Interesse. Sind sie zweite Krankheiten, so können sie manchmal die Stoffwechsellaage verschlechtern.

Von den *Sinnesorganen* sind, wenn man von der Haut und leichten Störungen an (MENIERE) vonseiten des Ohres abieht, bei Zuckerkranken fast ausschließlich die Augen von Komplikationen betroffen; diese aber in einem sehr hohen Grade (Zusammenfassendes bei ED. GRAFE, ELSCHNIG, DUKE ELDER, ROOT und in den Handbüchern der Ophthalmologie).

Hinsichtlich der Häufigkeit schwanken die Zahlen sehr. In der älteren Literatur, so bei ANDERSON, SPALDING u. CURTIS (Lit. bei JOSLIN), liegen sie mit 20—25% noch relativ niedrig. WAGNER u. WILDER geben allein für Retinopathien 31% an. ED. GRAFE hat bei seinen 1200 Kranken der C von NOORDENSCHEN Klientel die eingehend augenärztlich untersuchte auf jede Statistik verzichtet; da allein für ein so scharf umrissenes Krankheitsbild wie die Cataracta diabetica die Angaben zwischen 0,4—40% schwanken. Für das Auftreten der Augenkomplikationen sind drei Faktoren maßgebend:

1. das Alter der Kranken
2. die Dauer der Zuckerkrankheit
3. die Sorgfalt der Behandlung

Der erste Punkt ist selbstverständlich. Hinsichtlich der Dauer der Erkrankung, sei die neuere Angabe von H. F. ROOT (1949) erwähnt, der bei 48 Diabetikern deren Krankheit zwischen dem 15 bis 30 Lebensjahre begann und mindestens 10 Jahre dauerte, in 64% der Fälle Retinablutungen und gesteigerte Gefäßbruchigkeit fand, während sie bei fünfjährigem Bestehen des Grundleidens noch fehlten. Bei höherem Alter wurde die Zahl vermutlich noch erheblich höher liegen. Wieviel die Güte der Behandlung ausmacht, zeigt eine kürzlich (1950) erschienene Mitteilung von POOR u. Mitarb. Bei 136 Kindern mit 10—19jähriger Dauer ihres Diabetes betrug der Prozentsatz der Retinopathien bei schlechter Stoffwechseleinstellung 65%, bei guter jedoch nur 29%.

Über die größte Statistik, die allerdings schon über 20 Jahre (1935) zurückreicht und in mancher Beziehung wohl überholt ist, verfügen WAITE u. BEETHAM bei 4001 Diabetikern von JOSLIN Klientel. Sie ergab im Vergleich mit Nichtdiabetikern Resultate, wie sie Tab. 89 (S. 711) wiedergibt.

An der Spitze mit 26% stehen die Corneahinterwandveränderungen an der DESCEMETschen Membran, die nur mit Spaltlichtlampe und Cornealmikroskop feststellbar sind. Sie sind bedeutungslos und machen keine Beschwerden. Die zuerst von A. V. GRAEFE (Lit. bei ED. GRAFE) beschriebene Akkomodationschwäche findet sich im allgemeinen nur bei schweren Diabetikern und wird hier meist als Erschöpfungssymptom und Teilerscheinung allgemeiner Muskelschwäche gedeutet. Eine Ophthalmoplegia interna ist eine so große Parität, daß sie die erfahrensten Ophthalmologen (vgl. die Zusammenstellung) anscheinend nicht beobachtet haben. Ich sah sie einmal als Abducensparese.

Das Hauptinteresse beanspruchen die *Retinopathien* die in dem nicht ausgewählten Material von WAITE u. BEETHAM 28% im Durchschnitt gegenüber 4,5% bei Nichtdiabetikern ausmachen. I. MÜLLER fand (1936) unter 1300 Diabetikern Anstieg von 14,6 (1923) auf 46 (1930) ferner H. JAVERT, G. MOHVIKE u. L. GÜNTHER (600 Diabetiker mit 33% Retinopathien). Mir ist nicht ganz klar ob hierbei auch die feinsten Capillarveränderungen mit erfaßt sind. Die Durchschnittszahlen der älteren Literatur (siehe die Zusammenstellungen von BRAUN u. HEINSIUS) schwanken zwischen 4—23,5 mit etwa 13% als Mittelwert. Es unterliegt keinem Zweifel daß diese Veränderungen mit der zunehmenden Lebensdauer der Zuckerkranken erheblich zugenommen haben. WAGNER fand sie 1921

Tabelle 89 Diabetische Augenerkrankungen (nach WAITE u. BEETHAM)

Krankheiten	4001 Diabetiker in %	914 Nichtdiabetiker in %
Rauhigkeiten d. r. hinteren Cornea	26	10
Glaukom	1	—
Sehnervatrophie	18	3,7
Iritis	13	1,3
Cataracta complicata	6	8,0
Degenerationen des Iri. epithels	6	2,0
vorübergehende Refraktionsanomalien	8	8,0
wachserne Exsudate der Retina	10,01	0,8
tiefte retinale Blutungen	18,01	3,7
Akkommodationschwäche	91,02	—
Pupillenstörung u. Glaucom Hemianopsie	0	—

nur bei 8% 1914 dagegen bei 30% von über 1000 Diabetikern. Es ist eine echte Zunahme nicht etwa bedingt durch größere Sorgfalt und Verfeinerung der Untersuchungstechnik. DOLGER sah sie sogar bei 50 Jugendlichen mit einem Dm von 6—22jähriger Dauer in allen Fällen meist verbunden mit Hypertonie und Albuminurie.

JOSLIN u. Mitarb. geben für Diabetiker mit über 10jähriger Dauer in 59% Retinopathien an. VOLKARD hat vollkommen recht wenn er in jedem Falle Gefäßveränderungen als auslösendes Moment ansieht. ED. GRAFE (Z) war der gleichen Ansicht hielt aber für möglich daß ganz zu Beginn manchmal auch funktionelle Störungen vorliegen können. Sicher bestehen keine gesetzmäßigen Beziehungen oder Abhängigkeiten von allgemeiner Arteriosklerose oder Hypertonie wenn auch beides sich oft kombinieren kann. Eher gilt das schon für die Hyperglykämie. Es besteht kein Zweifel daß es eine echte spezifisch diabetische Retinopathie gibt.

Ähnlich wie HIRSCHBERG unterschied F. D. CRAPE (Z) 3 Formen von Retinitis bei Diabetes.

Typus I Retinitis centralis punctata mit kleinen gelben zum Teil konfluierenden Herden und Pigmentverschiebungen in tieferen Netzhautschichten meist verbunden mit hohem Blutzucker mittlerer Acidose ohne allgemeine Hypertonie.

Typus II Retinitis haemorrhagica mit Blutungen und weißlichen Herden verschiedenster Größe die gegenüber der Retinitis albuminurica eine klarere Zeichnung und das Fehlen typischer Spritzfiguren aufweisen, gewöhnlich verbunden mit allgemeiner Hypertonie.

Typus III Blutungen mit weißlichen Degenerationsherden ausgesprochene Gefäßveränderungen und Übergang in die echte Retinitis albuminurica gleichzeitig starke permanente Hypertonie und Nierenschädigungen.

GRANSTROM (1947) gibt folgende etwas modernere Einteilung für die Schwere der diabetischen Retinopathien an

- 1 Grad einzelne kleine runde Blutungen
- 2 Grad zahlreiche Blutungen und weiße Flecken
- 3 Grad Zahlreiche Blutungen und Degenerationsherde
- 4 Grad Glaskörperblutungen und sogenannte Retinitis proliferans

Unter der letzteren werden nach G. v. BEHR Gefäßneubildungen an der Netzhaut eventuell auch an der Iris im Sinne einer Rubiosis iridis verstanden (J. WALDMANN u. D. NEIDOFF). Sie kommen meist bei Zuckerkranken unter 30 Jahren gewöhnlich mit Hochdruck kombiniert zusammen vor und können in den Anfangsstadien bei sehr sorgfältiger Behandlung des Grundleidens sich manchmal wieder zurückbilden. Als Ursache gibt v. BEHR obliterierende Venenveränderungen an. Die Ursachen der Retinopathien sind vorläufig noch ganz unklar. Primär sind es sicher Gefäßveränderungen. Neuerdings (vgl. vor allem WAGENET) wird an Störungen im Eiweißstoffwechsel gedacht, die auch sonst vielfach als Ursache für Gefäß-, Nieren- und Nervenstörungen angesehen werden. Bewiesen ist das für keinen Fall.

APPEL (unter REICHERT) und seine ophthalmologischen Mitarbeiter haben kürzlich (1950) an einem kleinen Krankengut (370 Kranke) der Kieler Diabetikerfürsorge alle für die Ätiologie in Betracht kommenden Faktoren in einer sehr gründlichen vielseitigen Studie untersucht. Sie teilten ihre Kranken je nach dem Alter in 4 Gruppen (Manifestation der Krankheit vor dem 20., vor dem 40., vor dem 60. und nach dem 60. Lebensjahr) sowohl bei Männern wie bei den weit mehr betroffenen Frauen ein und diese wieder in Unterabteilungen nach der Dauer ihrer Erkrankung.

In der ersten Gruppe fanden sie Retinopathien in 43,3% bei Männern in 35,2% bei Frauen in der zweiten Gruppe in 33,9% bei Männern in 28,2% bei Frauen in der dritten Gruppe in 28,3% bei Männern in 50,8% bei Frauen. Retinopathien in der vierten Gruppe waren zu wenige Fälle vorhanden, um sie statistisch auswerten zu können.

Hinsichtlich der Bedeutung der zahlreichen untersuchten Faktoren ließen sich 2 große Gruppen mit gegensätzlichem Verhalten unterscheiden. Bei der ersten, welche die Jugendlichen umfaßten, bestanden deutliche Beziehungen zwischen Retinopathie und Capillarresistenz einerseits und schwerer bzw. schlechter Kontrolle der Stoffwechselstörungen andererseits. Es ist das eine Bestätigung der JOSLIN-Poor'schen Auffassung von der Bedeutung der mangelhaften Stoffwechselkompensation für das frühzeitige Auftreten der Gefäßschäden.

In der zweiten Gruppe der mittelalterlichen und alten Kranken treten Glykosemie und Insulinbedarf und erst recht die Capillarresistenz in Bedeutung stark zurück, während Hochdruck, Fettsucht und konstitutionelle Merkmale wie Hirsutismus und gegen geschlechtliche Fettverteilung pyknomorphe bzw. hyperplastische Wachstumstendenz und das MORGAGNI-Syndrom sich in den Vordergrund schoben. Es wird vermutet, daß die konstitutionellen Eigentümlichkeiten in dieser Gruppe den primären Fall für sowohl für den D. m. als auch für die Gefäßkomplikationen bedeuten. Auch endokrine Störungen konnten hier nach BERTRAM eine Rolle spielen.

Es sind das alles natürlich nur sehr wichtige äußere Beziehungen, die noch an einem größeren Material zu erheben wären. In die tieferen Ursachen vermögen wir noch nicht einzudringen. Die Frage, warum sie vorhanden sind und wie der Mechanismus ihrer Wirksamkeit sich vollzieht, bleibt nach wie vor offen. Hinsichtlich der konstitutionellen Faktoren vielleicht für immer.

Sehstörungen machen die geschilderten Retinopathien in den ersten Anfängen noch nicht. Da dieses Stadium für die Behandlung das günstigste ist, so mit bei

jedem Zuckerkranken fortlaufend der Augenhintergrund zu kontrollieren und eine dauernde Kompensation des Kohlenstoffwechsels aufrecht zu halten. Dazu ist fast immer Insulin erforderlich. Dadurch bedingte Netzmachadigungen, die DIEBOLD u. IALKENHAEUSER beschrieben haben, ebenso wenig wie URSCH (Z) und JOSLYN (Z) gesehen. Allmählich kommt es dann bei den Kranken zu leichten Sehstörungen, im Sinne von Unschärfe und Verlangen nach sehr intensiver Beleuchtung. Dann nimmt das Sehvermögen allmählich ab und am Ende steht die völlige Erblindung mit oder ohne Opticusatrophie. Selbst im jugendlichen Alter von 20—30 Jahren kann das wie wir eigene Beobachtungen zeigten schon vorkommen. Unter 1262 Blinden in Canada befanden sich nach AXLESWORTH 231 blinde Diabetiker.

Therapeutisch hat man gegen die Netzhautveränderungen abgesehen von der energischen Behandlung des Grundleidens auf Empfehlung von GRIFFITH u. Mitarb. (1944) (Lit. bei BEARWOOD u. Mitarb.) das Rutin ein Rhamnoglucosid des Quercitins und das ihm verwandte Eriodictyol einen Bestandteil des Citrins (Vitamin P) (Zusammenfassendes über Chemie bei J. K. H. u. a.) über die Pharmakologie bei KUSCHINSKI) zur Gefäßabdichtung herangezogen. Einige Autoren wie BEARWOOD u. Mitarb. sowie LEVITT u. Mitarb. sahen auch in einzelnen Fällen Besserungen des Augenhintergrundes. RYDOLD u. MARBLE vermißten sie aber. Neuerdings ist auf Grund von Serumuntersuchungen von SCHWEDER LEWITT u. a. eine sehr reichhaltige Kost empfohlen worden. BECK u. a. Redidian Thio, einem Rutin Vitamin K Inositolpräparat.

Besser scheinen die Resultate bei der sogenannten Capillarbrüchigkeit, die fast immer mit den Retinopathien verbunden ist (LEVITT u. PANTIQUE u. a.) aber auch ohne diese vorkommen kann, zu sein. Über günstige Erfahrungen mit Nicotin berichtet kürzlich CHOLST u. Mitarb.

Zur Prüfung der Capillardichtigkeit diente die Untersuchung des Permeabilitäts Phänomens durch die Blutung bei ungünstiger Wirkung auf die Netzhaut. Am besten eignet sich dazu die Methode von BORAFEL (Lit. bei K. CHENEFISTE) mit Verwendung der Bierschen Saugglocke. Pathologische Befunde konnten sich hier nach dem übereinstimmenden Urteil von K. CHENEFISTE (unter JONES) sowie RYDOLD u. MARBLE erheblich bessern oder ganz zurückbilden. Ein abschließendes Urteil über diese Therapie ist heute noch nicht möglich.

Von retinalen Veränderungen ausschließlich noch die *Lipemia retinalis* erwähnt. JOSLYN u. Mitarb. (Z S. 644) sahen 11 Fälle. Weitere LEFKOWITZ und LOVING haben sich dabei um keine Lebererkrankungen sondern um im Augenhintergrund sichtbare Folgen eines abnorm hohen Cholesteringehaltes betragt. Dieser so sind die Netzhautgefäße deutlich heller als in der Norm. Bei höheren Werten erscheinen sie weißlich rotlich bis weiß.

Refraktionsanomalien sind relativ häufig. Nur die vorübergehenden sind hier von Interesse, die dauernden sind nur zufällige Begleiterscheinungen. Gewöhnlich handelt es sich um Myopien. Treten solche rasch und an Stärke zunehmend auf, so ist das bei Leuten über 30 Jahren auf Diabetiker verdächtig (EN GRAPE). Ursache sind höchstwahrscheinlich Störungen im Kohlenstoffwechsel der Linse im Sinne von Quellungs- und Entquellungs. Erstere erhöhen den Brechungsindex der Linse und führen zur Myopie, die letztere zur Senkung mit Hyperopie. Die Abweichungen können mehrere Dioptrien betragen. Klinisch sind sie nicht von Bedeutung, auch nicht als Kriterium für das Grundleiden und bedürfen auch keiner Behandlung.

Transitorische Sehstörungen kommen, was merkwürdigerweise in Deutschland wenig bekannt ist — auch JOSLYN u. Mitarb. (Z) S. 640 erwähnen sie nur nebenbei —

manchmal bei Verwendung der neuen Depotinsulinpräparate seltener des Standardinsulins vor FISCHER u. PASSOW beschrieben von augenärztlicher Seite derartige Fälle an meiner früheren Klinik. Es handelt sich dabei um transitorische Hyperopien zum Teil mit Akkomodationsbehinderung. Sie pflegen in 1—2 Wochen nach Beginn der Insulinbehandlung ihr Maximum zu erreichen und dann allmählich im Laufe von einigen Wochen oder Monaten wieder ganz abzuklingen. Die meisten Kranken haben keine Beschwerden, sie treten gewöhnlich erst ein, wenn die Refraktionsanomalie über + 20 Dioptrien beträgt, was sehr selten ist. Ursache sind wohl auch in Zusammenhang mit der Normalisierung des KH-Stoffwechsels hier osmotische Veränderungen gegen welche anscheinend die Linse besonders empfindlich ist.

Die Zahlen über das Vorkommen von *Catarakt* der wichtigsten und ernstesten Linsenerkrankung schwanken wie schon oben erwähnt zwischen 4—40%. Die niedrigen Zahlen sind sicher falsch, bei den höchsten sind wahrscheinlich auch andersartige feinste Linsentrübungen mitgezählt, meist bedingt durch Cholesterinablagerung. Nach SHEPARDSON u. CRAWFORD, WAITE u. BEETHAM soll jeder zweite Zuckerkrankke jenseits des 50. Lebensjahres sie aufweisen, aber das Gleiche gilt auch für gleichaltrige Nichtdiabetiker. Der echte *Catarakt* ist nach der Tabelle von WAITE u. BEETHAM nur in 6% vorhanden gegenüber sogar 8% bei Nichtzuckerkranken. Das ist eine auffallend niedrige Zahl, die fast allen Angaben der Literatur, auch aus neuerer Zeit widerspricht.

ED. GRAFE fand diese Komplikation die ersten Anfänge mitgerechnet in 20% seiner 1200 Kranken. Andere Autoren geben 10—13% an, also jedenfalls viel höhere Zahlen als bei Nichtdiabetikern gleichen Alters. ANTHONISEV behauptet sogar, daß in Dänemark *Catarakt* bei Zuckerkranken über 65 Jahren 15mal so häufig sei als bei gleichaltrigen Nichtdiabetikern.

Die Linsedes Diabetikers altert früher, stellte ED. GRAFE mit Recht fest. Tatsächlich wurde schon einmal bei einem 11monatigen Kinde ein *Catarakt* festgestellt (MAJOR u. CURRAN). Der eigentliche diabetische *Catarakt* der rasch einsetzt und rasch heilt, scheint sehr selten zu sein. Nach TAUBENHAUS soll er nur unter 45 Jahren vorkommen. Wir sahen ihn 2 mal doppelseitig bei Zwanzigjährigen.

In allen anderen Fällen handelt es sich um senilen oder präsenilen *Catarakt*. Das Wesen der Erkrankung besteht in einem fleckweisen Ausfall von unlöslich gewordenem Linseneiweiß. Die Trübungen bei der echten Form im Jugendalter sind gewöhnlich irregular und symmetrisch und vorwiegend cortical angeordnet. Im allgemeinen besteht Tendenz zum Fortschreiten.

Die jugendliche Form läßt sich durch sehr gewissenhafte Behandlung des Grundleidens manchmal bessern, in den allerersten Anfängen hin und wieder sogar zur Rückbildung bringen. Die senile Form ist irreversibel, höchstens daß der Prozeß zum Stillstand kommt.

In der Regel bleibt aber nichts anderes übrig als ihn reifen zu lassen und dann die Linse mit Kapsel zu entfernen.

Schließlich sei noch die ziemlich seltene, aber vor allem bei Jugendlichen vorkommende *Iridocyclitis purulenta* besonders nach Furunkeln erwähnt. Sie ist besonders gefährlich, da sie leicht zum Untergang des Auges führen kann (ELSCHNIG).

Über die Bulbusveränderungen im Koma wurde bereits berichtet.

Wenden wir uns von den organischen bzw. peripher funktionellen Nervenerkrankungen zu den psychischen Veränderungen bei Diabetikern, so ist zunächst festzustellen, daß ein großer Teil dieser Kranken zu Neurasthenikern wird, für die ihre Krankheit vor allem das Auftreten und Verschwinden von Zucker ins Zentrum ihres affektiven Interesses tritt. Das war vor allem früher der Fall, als der Diabetes als eine ziemlich sicher tödlich endigende Krankheit galt. Auch heute

noch ist trotz der persönlich empfundenen glänzenden Erfolge des Insulins diese Scheu nicht ganz gewichen. Aber selbst für den empfindlichen Diabetiker der nicht um seine Leistungsfähigkeit oder gar sein Leben bangt wirkt der dauernde Zwang zu einer bestimmten einschränkenden Diät zur Vermeidung liebgeordneter Lebensgenüsse sowie vor allem die Notwendigkeit lastiger taglicher Einsparungen oder Depressionen vorbereitend. So wird der Boden zu hypochondrischen Verstimmungen oder Depressionen beeinflusst. Auch die Leistungsfähigkeit kann darunter leiden. MILES u. LOOT (zit. bei JOSLYN) haben 40 Diabetiker mit modernen psychologischen Methoden genau untersucht und in 15% eine Abnahme des Gedächtnisses festgestellt.

Gleichwohl sind schwere Neurosen wie eine echte Hysterie und erst recht echte Psychosen bei Zuckerkranken recht selten. LÉGLAND DU SAUTLE hat unter dem Namen *Délire de ruine* ein besonderes Krankheitsbild beschrieben, das von Zwangs Vorstellungen über bevorstehenden wirtschaftlichen Zusammenbruch beherrscht wird. In ähnlicher Weise hat JACQVIER versucht, aus bestimmten psychischen Symptomen das Bild einer diabetischen nicht letztlichen Pseudoparalyse zu konstruieren. Auch v. NOORDEY sind solche anscheinend sehr seltenen Fälle vor gekommen. Ganz vereinzelt ist auch KORSAKOFFsche Psychose auf diabetischer Grundlage beobachtet, so neuerdings von KLEMPERER u. WEINMANN, die durch Insulin Heilung erzielten.

Daß echte progressive Paralyse und Psychosen aller Art auch bei Diabetikern vorkommen, nimmt nicht wunder, aber man kann nicht sagen, daß das häufiger ist als bei Gesunden oder Kranken anderer Art, so daß an zufällige Kombinationen gedacht werden muß. Möglich wäre höchstens, zumal bei Melancholien, daß der Diabetes oder seine Folgeerscheinungen bei Belasteten oder Disponierten als auslösendes Moment eine Rolle spielt.

## Literatur

## Zusammenfassende Darstellungen (Zi)

(siehe auch Literaturangaben d. vorigen Kapitel)

- BAILY C C and J MITCHELL: The nervous system and diabetes in JOSLYN u. Mitarb. Treatment diabetes mellitus 8 Aufl. S. 5 1946.  
 DUKE EIDER: Textbook of ophthalmology 21. Louis C. V. Mosby Comp. 1934.  
 GOODMAN J u. a.: The diabetic neuropathies Springfield (Ill.) Thomas 1933 — GRAFE E.: Erkrankungen der Augen. In C. v. NOORDEY u. J. ISAACS: Zuckerkrankheit (Zi) S. 310 1937.  
 HANSEN D.: Diabetis retinitis. Kopenhagen 1933 — HEINE J.: Krankheiten d. s. Auges in Zusammenhang mit d. inneren Medizin. Berlin August Hirschwald 1911 — HOFF H. O.: Fortschritte in der Medizin. Berlin August Hirschwald 1911 — HOFF H. O.: Diabetis mellitus (Zi) S. 503 1930.  
 JANFERT H. C.: Diabetische und psychische Komplikationen. In BOLLERS JONGE H. v. DE: The nervous system complication of diabetes mellitus with special reference to cerebrovascular changes. J. Nerv. Dis. 111 191 (1930).  
 ROOS H. F.: The special sense in diabetes in JOSLYN u. Mitarb. Treatment of Diabetes mellitus (Zi) 8 Aufl. S. 614 1946 — Degenerative complication of diabetes. A review J. Clin. Endocrinol. 1 458 (1937) — LOOT H. F. and J. KERRY: The nervous system and diabetes in JOSLYN u. Mitarb. 9 Aufl. S. 467 1937 — ROOS H. F. and others: Arch. int. Med. 91 931 (1937) — LINDSLEY I. W.: Diabetic neuropathy. Gen. rel. review with report of 1 case. Medicine 16 111 (1937).  
 SAFAR, K.: Diabetes und Auge. In BOLLERS Diabetes mellitus (Zi) S. 514 1930.  
 VILLAGE, K.: Schorran d. inneren Sekretion 1913.  
 WILSON S. A.: Neurology ed. by I. V. BRUCE Vol. I S. 300 London Arnold Co 1940.

## Einzelarbeiten (erster Teil)

- ASTHOVISEN: Act. ophthalm. 14 1-0 1936 — WIESWORTH: Canad. Med. Assoc. J. 4 30 (1940).  
 BRAY H.: Cræfles Arch. 17 6 (1936) — BRUGHY TH. H. DRESEL u. L. LEVY Z. exper. Path. u. Ther. 31 3-8 (1939).



- DIEBOLD u FALKENSAUER Dtsch Arch Klin Med 181 125 (1937)  
 ELSCHING A Beih Med Klin 1929  
 FISCHER Klin Mbl Augenheilk 106 609 (1941) — FRIEDENWALD J S Amer J ophthalm  
 3. 903 (1944) — FROMELT Klin Wschr 1938 404  
 LE GRAND DU SAULLE Les accidents cérébraux dans le diabète Gaz Hôp 1884 Nr 18  
 21 24 27 30 (1884)  
 HEINE J Dtsch med Wschr 1939 398 — HEIMSIUS Klin Wschr 1939 1158 — HIRSCH  
 BERG Über diabetische Netzhautentzündung Dtsch med Wschr 1890 Nr 50/51 — Über  
 diabetische Erkrankungen des Sehorgans Dtsch med Wschr 1891 467  
 JORDAN Arch Int Med 30 307 (1936)  
 LAUDENHEIMER Paralytische Geistesstörung infolge von Zuckerkrankheit Arch f  
 Psychiatr 20 H 2 (1894) — LAUDENHEIMER Diabetes und Geistesstörung Berl klin  
 Wschr 1898 Nr 21  
 MARCHAL C D DE CALVI PARIS Asschr (1864) — MAJOR J Amer Med Assoc 83 904  
 (1924) — MAJOR and CURRAN J Amer Med Assoc 94 674 (1925) — MORGAN J J Am  
 Dis 6 125 (1937) — MULLER F Dtsch Wschr 1936 931  
 NIEDERMEIER M Munch med Wschr 1936 1178  
 PASSOW A Inaug Di s Würzburg 1943  
 SHEPARDSON and CRAWFORD Californ Med 30 111 (1931) — STRIECK F Über exper-  
 mentell erzeugten zentralen Diabetes 49 Kongr für inn Med Verh 11 129 1937  
 VOLLMER F Diskussionsbemerkungen Verh Kongr für inn Med 11 429 1937  
 WAGNER H P and R M WILDER The retinitis of diabetes mellitus J Amer Med  
 Assoc 76 515 (1921) — WAITE and W P BERTHAM New England J Med 217 367 (1937) —  
 WUTH Z Nervenheilk 64 83 (1921)

### Ein elaborieren (zweiter Teil)

- ALTHAUS J On sclerosis of the spinal cord etc London Longmans Green & Comp  
 1889 — APPEL W Zur Ätiologie der Retinitis diabetica Dtsch Arch Klin Med 19 686  
 (1900) — APPEL W H F PIPER u H STARKER Zur Pathogenese der Augenveränderungen  
 bei Diabetes Halle a S Carl Marhold 1952  
 BEDROSSIAN R H and others Arch of Ophthalm 50 272 (1932) — BEHR H v  
 Intraocular vascular proliferations in diabetes mellitus Acta med scand (Stockh) Suppl  
 196 24 (1947) — BAILEY C C and J MURRAY The nervous system and diabetes mellitus  
 in JOSLIN u Mitarb 8 Aufl S 557 1946 — BAILEY C C and ROOT zit bei JOSLIN u  
 Mitarb Treatment of diabetes mellitus (Z) 8 Aufl S 667 1946 — BALLANTYNE Arch  
 of Ophthalm 33 97 (1945) — BEARWOOD J T E POBERTS and R TRUENMAN Observations  
 on the effect of rutin and hesperid in diabetic retinitis Proc Amer Diab Assoc 8 943  
 (1948) — BELTHAN W P Diabetic retinopathy during pregnancy Trans Amer Ophthalm  
 Soc 48 205 (1951) — BERTHAM F Traitement de troubles ultérieurs en diabetes mellitus  
 1 int Congr of intern Diabetes federation Verh 9 Juli 1952 — BROOK O J and  
 O KLOVSTAD Polyneuritis in diabetes mellitus Acta med scand (Stockh) 127 114 (1947)  
 CALVY M DE Recherches sur les accidents diabetiques Paris Asschr 1864 — CAREY  
 and H HUNT New England J Med 212 463 (1936) — (HOLST M R u a The response of  
 the retinal vessels to prisolone in various vascular conditions Amer J Ophthalm 50 101  
 (1952) — Small vessel dysfunction in patients with diabetes mellitus II Perit vessel  
 response in diabetes following prisolone Amer J Med Sci 224 39 (1952) — COLLEYS  
 W S u a The treatment of peripheral neuropathy in diabetes mellitus Amer J Med  
 Sci 117 482 (1950) — A new liverextra t derives from pregnant mammalian liver I Its  
 effect on peripheral neuropathy Amer J Med 12 57 (1952)  
 DOLGER H Clinical evaluation of vascular damage in diabetes mellitus J Amer Med  
 Assoc 134 1269 (1947)  
 EDWARDS Brit Med J 137 1438 — ERSTEIN H S Clinical aspect of diabetic neuro-  
 pathy Arch of Neur 67 (1952) — Some clinical aspects of diabetic neuropathy J Nerv  
 Dis 110 543 (1952)  
 GRANSTROM K O Nomenclature in retinal changes associated with internal diseases  
 particularly hypertensive diseases and diabetes mellitus Acta med scand (Stockh) Suppl.  
 196 40 (1947)  
 HARSACK G A v Das Burning feet Syndrom als Komplikation des juvenilen Dia-  
 betes Ann paediatr (Basel) 174 224 (1951) — HINDSMITH H Gelenkerkrankungen bei  
 Diabetes mellitus Dt ch Arch klin Med 196 65 (1949) — HIRSHOV C and others Brit  
 Med J 1408 (1953)  
 JORDAN RANDALL and BLOOR Arch Int Med 60 26 (1935) — JOSLIN E P and  
 POOT Trans Amer Phys 54 251 (1939) — JOSLIN L P Status of living diabetes  
 with onset under forty years of age J Amer Med Assoc 144 209 (1951)



- DIEBOLD u FALKENSAUER Dtsch Arch klin. Med. 181 125 (1937)  
 ELSCHING A Beih Med Klin 1929  
 FISCHER Klin Wbl Augenheilk 106 609 (1941) — FRIEDENWALD J S Amer J ophthalm  
 3. 9:3 (1954) — FROMELT Klin Wschr 1939 404  
 LE GRAND DU SAULLE Les accidents cérébraux dans le diabète Gaz Hôp 1884 Nr 18  
 24 27 30 (1894)  
 HEINE J Dtsch med Wschr 1939 398 — HELLMICH Klin Wschr 1939 1158 — HIRSCH  
 BERG Über diabetische Netzhautentzündung Dtsch med Wschr 1890 Nr 40/41 — Über  
 diabetische Erkrankungen des Sehorgans Dtsch med Wschr 1891 467  
 JORDAN Arch Int Med 17 307 (1936)  
 LAUDENHEIMER Paralytische Geistesstörung infolge von Zuckerkrankheit Arch f  
 Psychiatr 20 H 2 (1897) — LAUDENHEIMER Diabetes und Geistesstörung Berl klin  
 Wschr 1898 Nr 21  
 MARCHAL C D DE CALVI Paris Asselin (1864) — MAJOR J Amer Med Assoc 63 904  
 (1924) — MAJOR and CUPRAN J Amer Med Assoc 64 674 (1925) — MORGAN J J Nerv  
 Dis 50 125 (1937) — MÜLLER F Dtsch Wschr 1906 931  
 NIEDERMEIER S Münch med Wschr 1906 1178  
 PASSOW A Inaug Diss Würzburg 1943  
 SHEPARDSON and CRAWFORD Calif Med 30 111 (1931) — STRIECK F Über exper  
 mentell erzeugten zentralen Diabetes 49 Kongr für inn Med Verb S 199 193  
 VOLHARD F Diskussionsbemerkungen Verh Kongr für inn Med 4.2 19.1  
 WAGNER H P and P M WILDER The retinitis of diabetes mellitus J Amer Med  
 Assoc 76 515 (1921) — WAITE and W P BEETHAM New England J Med 212 387 (1935) —  
 WUTH Z Nervenheilk 64 83 (1921)

### Ein elarbeiten (neuer Teil)

- ALTHAUS J On sclerosis of the spinal cord etc London Longmans Green & Comp  
 1885 — APPEL W Zur Ätiologie der Retinitis diabetica Dtsch Arch klin Med 19, 666  
 (1900) — APPEL W II F PIPER u H STARKE Zur Pathogenese der Augenveränderungen  
 bei Diabetes Halle a S Carl Marhold 1902  
 BEDROSSIAN H H and others Arch of Ophthalm 50, 2:2 (1952) — BEHR, G v  
 Intraocular vascular proliferations in diabetes mellitus Acta med scand (Stockh) Suppl  
 106 21 (1947) — BAILEY C C and J MURRAY The nervous system and diabetes mellitus  
 in JOSLIN u Mitarb 8 Aufl 557 1946 — BAILEY C C and POOR zit bei JOSLIN u  
 Mitarb Treatment of diabetes mellitus (Z) 8 Aufl S 567 1946 — BALLANTYNE Arch  
 of Ophthalm 33 97 (1945) — BEARWOOD J T H ROBERTS and R TREUMAN Observations  
 on the effect of rutin and hesperid in diabetic retinitis Proc Amer Diab Assoc 5 943  
 (1948) — BEETHAM W P Diabetic retinopathy during pregnancy Trans Amer Ophthalm  
 Soc 49 206 (1951) — BERTRAM F Traitement de troubles ultérieurs en diabetes mellitus  
 1 int Congr of intern Diabetes federation Verh 9 Juli 1952 — BROCK O J and  
 O KLOVSTAD Polyneuritis in diabetes mellitus Acta med scand (Stockh) 19 514 (1947)  
 CALVY M DE Recherches sur les accidents diabetiques Paris Asselin 1864 — CAREY  
 and H HUNT New England J Med 217 463 (1956) — CHOLST M P u a The response of  
 the retinal vessels to prazosin in various vascular conditions Amer J Ophthalm 50 191  
 (1952) — Small vessel dysfunction in patients with diabetes mellitus II Retinal vessel  
 response in diabetes following prazosin Amer J Med Sci 224 39 (1952) — COLLINS  
 W S u a The treatment of peripheral neuropathy in diabetes mellitus Amer J Med  
 Sci 19 482 (1950) — A new liver extract derives from pregnant mammalian liver I Its  
 effect on peripheral neuropathy Amer J Med 12 53 (1952)  
 DOLOER H Clinical evaluation of vascular damage in diabetes mellitus J Amer Med  
 Assoc 134 1289 (1947)  
 Editorial Brit Med J 1953 1438 — ERSTEIN H ■ Clinical aspect of diabetic neuro  
 pathy Arch of Neur 6, (1952) — Some clinical aspects of diabetic neuropathy J Nerv  
 Dis 110 543 (1952)  
 GRANSTROM K O Nomenclature in retinal changes associated with internal diseases  
 particularly hypertensive diseases and diabetes mellitus Acta med scand (Stockh) Suppl  
 196 40 (1947)  
 HARNACK G A v Das Burning feet Syndrom als Komplikation des juvenilen Dia  
 betes Ann paediatr (Basel) 1, 224 (1951) — HINDEMITH H Gelenkerkrankungen bei  
 Diabetes mellitus Dtsch Arch klin Med 196 6, (1949) — HIRSON C and others Brit  
 Med J 1408 (1953)  
 JORDAN RANDALL and BLOOR Arch Int Med 5, 26 (1935) — JOSLIN E P and  
 ROOT Trans Amer Phys 54 251 (1939) — JOSLIN L P Status of living diabetes  
 with onset under forty years of age J Amer Med Assoc 147 209 (1951)

- KAYAR, J. J. Clin. Endocrinol. 1 (1939) — KLEMPERER, F. u. M. WISMANN  
Verendurt 3 791 (1930) — KUCHEMEISTER, H. Die Wirkung des Rutins auf die Capillar-  
permeabilität Klin. Wochr. 1919 97 — KLEINER, J. I. utin ein neuer wasserlöslicher Wirk-  
stoff von Vitamincharakter Klin. Wochr. 1919 317 94 — KISCHINIKY, G. Über Gefäß-  
abdichtung durch Rutin Klin. Wochr. 1919 317  
LARSON, D. L. and J. H. KUCHINIKOFF Arch. int. Med. 6 (1906) — LEFKOVITS, A. M. and  
J. M. YOLOSO Lipemur r tains and xanthomata in insulin diabetes mellitus Ann. Int. Med.  
J. 19 (1906) — LEVAL, P. QUECHEZ zit. bei J. M. HANCOCK Sur un cas de paraplegie diabétique  
Arch. d. Neur. 19 30 (1890) — LEVITT, L. M. M. H. (HOLST) P. S. KING and M. B. HANDELSMAN  
Rutintherapie für einen edematösen und rotinopathischen vasaectomierten diabetischen  
Amer. J. Med. Sci. 91, 130 (1919) — LEVIT, M. et L. PAVITZKY Prossko meli 101 300  
POSTMAN, W. u. W. WIESER Klin. Wochr. 19 3 960  
RABINOWITZ, J. M. Experience with insulin in the treatment of diabetic  
neuropathies Amer. J. Med. Sci. 99 (1919) — PENOLD, A. F. u. A. MARBLE Klin. Wochr.  
nisse der neueren Diabete forschung in d. U.S.A. Schweiz. med. Wochr. 1919 58 — FOOT  
H. F. and ROGERS New England J. Med. 8 1049 (1930) — FOOT, H. F. New York  
State J. Med. 4 96 (1911) — The special senses in diabetes in JOSELY u. Mitarb. (Zit.)  
8 118 5 107 1916 — Med. Clin. Amer. 1433 (1919) — REED, H. and F. F. FORT  
J. Clin. Endocrinol. 3 92 (1919) (100 Fälle)  
SILVER, H. u. A. DICKLER Klin. Wochr. 19 3 960  
antiviscoso (BAL) Cleveland Clin. Quart. 1 13 (1930) SCHWABER, R. W. Use of British  
TAUBERHALS Med. Klin. 1914 1390 TROTSCH, J. J. Diabetic neuritis tentative  
working classification Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 8 303 (1915)  
WALDHAY, J. and D. WEIDOFF Rubecy in diabetes Report of a case Arch. of  
Ophthalmol. 4 208 (1919) WEISS, L. J. and H. DOLLER External muscle palsies  
occurring in diabetes mellitus Arch. of Neur. 9 (1919) — WILSON, J. L. H. F. Root  
and A. MARBLE Prevention of degenerative lesions in young patients by control  
of diabetes Amer. J. Med. Sci. 1 470 (1911)

## 2) Komplikationen mit chirurgischen Erkrankungen

Es ist eine bekannte Tatsache, daß der Zuckerkrankheit weit mehr zu Infektionen  
neigt als der Nichtdiabetiker. Insbesondere gilt das für die eitrigen Formen in  
der Haut und es vor allem Furunkel, Karbunkel, Abszesse und Phlegmonen in der  
Brust, Lungenabszesse im Abdomen, Appendicitis, Cholezystitis, paranephritische  
Abszesse usw. Von der Inguinalwarze schon 80 die Eide

Alledies Kombinationen sind mit hoher Mortalität verbunden. Sie betrug nach der  
großen Statistik von JOSELY u. Mitarb. (Z. S. 186) in den letzten Jahren (1914—1915) immer  
noch 66. Heute wurde man durch einen rechtzeitigen chirurgischen Eingriff  
manchen Kranken retten können, der früher zugrunde ging, aber die Scheu vor  
der Operation war damals sehr groß, weil man mit einer durchschnittlichen Mor-  
talität von 40% rechnen mußte. Man war daher mit Eingriffen sehr zurückhaltend  
und ließ nur sehr strenge vitale Indikationen gelten.

Die Insulin hat hier die Situation grundlegend und sehr vorteilhaft geändert.  
Ja, man kann sagen, daß der Diabetiker heute durch chirurgische Maßnahmen  
kaum mehr gefährdet ist als der Nichtdiabetiker. Infolgedessen können auch die  
Indikationen die gleichen sein wie bei letzteren.

Wesentlich trägt die moderne Chemotherapie mit Sulfonamiden und Antibiotika  
dazu bei, so betr. die Mortalität bei 300 operierten Kranken von JOSELY  
Klientel in den Jahren 1913—1914 3% bei 145 der Jahre 1915—1916 nur noch 1%  
(Weiteres Zahlenmaterial bei A. W. FISCHER sowie WEITZBERG u. L. OOT) SILVER  
WILDER u. Mitarb. berechneten für 206 Operierte der Mayo Klinik, wobei  
auch 11 mehr Eingriffe wie Inzisionen mitgerechnet sind 33—45%. Bei den ein-  
zelnen Erkrankungen liegen die Zahlen sehr verschieden. Die primäre Operations-  
mortalität ist minimal. Es sind sekundäre Komplikationen wie Pneumonien,  
Sepsis, Herzinsuffizienzen, Thrombosen und Lungenembolien usw., die den  
Kranken hinterher zum Verhängnis werden können.

- DIEBOLD u FALKENHÄMER Dtsch Arch Klin Med 181 125 (1937)  
 ELSCHING A Beih Med Klin 1929  
 FISCHER Klin Wbl Augenheilk 106 609 (1941) — FRIEDENWALD J S Amer J ophthalm  
 3. 9:3 (1954) — FROMELT Klin Wschr 1934 404  
 LE GRAND DU SAULLE Les accidents cérébraux dans le diabète Gaz Hôp 1884 Nr 13  
 21 24 27 30 (1884)  
 HEINE J Dtsch med Wschr 1939 398 — HEINSIUS Klin Wschr 1939 1158 — HIRSCHE  
 BERG Über diabetische Netzhautentzündung Dtsch med Wschr 1890 Nr 50/51 — Über  
 diabetische Erkrankungen des Schorgans Dtsch med Wschr 1891 467  
 JORDAN Arch Int Med 57 307 (1936)  
 LAUDENHEIMER Paralytische Geistesstörung infolge von Zuckerkrankheit Arch f  
 Psychiatr 20 H 11 (1897) — LAUDENHEIMER Diabetes und Geistesstörung Berl klin  
 Wschr 1898 Nr 21  
 MARCHAL C D DE CALVI Paris Asclim (1864) — MAJOR J Amer Med Assoc 53 904  
 (1924) — MAJOR and CURRAN J Amer Med Assoc 64 674 (1925) — MORGAN J J Nerv  
 Dis 4, 12: (1937) — MÜLLER F Dtsch Wschr 1936 931  
 NIEDERMEYER M Munch med Wschr 1936 1178  
 PASSOW A Inaug Diss Würzburg 1943  
 SHEPARDSON and CRAWFORD Californ Med 3: 111 (1931) — STITZKE F Über experi-  
 mentell erzeugten zentralen Diabetes 49 Kongr für inn Med Verh 119 1937  
 VOLHARD F Diskussionsbemerkungen Verh Kongr für inn Med 8 4 1901  
 WAGNER H P and P M WILDER The retinits of diabetes mellitus J Amer Med  
 Assoc 76 515 (1921) — WATKINS and W P BERTHELM New England J Med 212 307 (1935) —  
 WUTH Z Nervenheilk 64 83 (1921)

### *Einarbeiten (weiter Teil)*

- ALTHAUS J On sclerosis of the spinal cord etc London Longmans Green & Comp  
 1885 — APPEL W Zur Ätiologie der Retinitis diabetica Dtsch Arch klin Med 110 666  
 (1900) — APPEL W H F PIPER u H STARKE Zur Pathogenese der Augenveränderung  
 bei Diabetes Halle a S Carl Marhold 1952  
 BEDROSSIAN R H and others Arch of Ophthalm 50 272 (1932) — BEHR G v  
 Intraocular vascular proliferations in diabetes mellitus Acta med scand (Stockh) Suppl  
 190 24 (1947) — BAILEY C C and J MURRAY The nervous system and diabetes mellitus  
 in JOSLIN u Mitarb 8 Aufl 11 5:7 1946 — BAILEY C C and POOT zit bei JOSLIN u  
 Mitarb Treatment of diabetes mellitus (Z) 8 Aufl 5 567 1946 — BALLANTYNE Arch  
 of Ophthalm 33 97 (1945) — BEARWOOD J T E ROBERTS and R TREWMAN Observations  
 on the effect of rutin and hesperid in diabetic retinitis Proc Amer Diab Assoc 8 943  
 (1948) — BELTHAM W P Diabetic retinopathy during pregnancy Trans Amer Ophthalm  
 Soc 48 203 (1951) — BERTRAM F Traitement de troubles ultérieurs en diabetes mellitus  
 1 int Congr of intern Diabetes federation Verh 9 Juli 1952 — BROCK O J and  
 O KLOVSTAD Polynuritis in diabetes mellitus Acta med scand (Stockh) 171 514 (1947)  
 CALVY M DE Recherches sur les accidents diabetiques Paris Asclim 1864 — CAREY  
 and H HUNT New England J Med 217 463 (1936) — CHOLST M R u a The response of  
 the retinal vessels to priscofine in various vascular conditions Amer J Ophthalm 35 191  
 (1952) — Small vessel dysfunction in patients with diabetes mellitus II Peritonal vessel  
 response in diabetes following priscofine Amer J Med Sci 224 100 (1952) — COLLINS  
 W S u a The treatment of peripheral neuropathy in diabetes mellitus Amer J Med  
 Sci 19 482 (1950) — A new liverextract derives from pregnant mammalian liver I its  
 effect on peripheral neuropathy Amer J Med 12 53 (1952)  
 DOLGER H Clinical evaluation of vascular damage in diabetes mellitus J Amer Med  
 Assoc 134 1289 (1947)  
 Editorial Brit Med J 1953 1438 — ERSTEIN H S Clinical aspect of diabetic neuro-  
 pathy Arch of Neur 6 (1952) — Some clinical aspects of diabetic neuropathy J Nerv  
 Dis 115 543 (1952)  
 GRANSTROM K O Nomenclature in retinal changes associated with internal diseases  
 particularly hypertensive diseases and diabetes mellitus Acta med scand (Stockh) Suppl  
 196 40 (1947)  
 HARNACK G A v Das Burning feet Syndrom als Komplikation des juvenilen Dia-  
 betes Ann paediatr (Basel) 17 224 (1951) — HINDENRICH H Gelenkerkrankungen bei  
 Diabetes mellitus Dtsch Arch klin Med 186 65 (1949) — HIRSON C and others Brit  
 Med J 1408 (1953)  
 JORDAN RANDALL and BLOOR Arch Int Med 55 26 (1935) — JOSLIN E P and  
 ROOT Trans Amer Phys 64 251 (1939) — JOSLIN L P Status of living diabetics  
 with onset under forty years of age J Amer Med Assoc 144 209 (1951)

- Vernebar 3 - 91 (1930) — ALCHENMEISTER H Die Wirkung des Rutins auf die Capillarpermeabilität Klin Wochr 1931 37 — ALVAC J Rutin ein neuer wasserlöslicher Wirkstoff von Vitamincharakter Klin Wochr 1931 317
- LARSON D L and J H ARCHBOLD Larch nt Med 4 96 (19 0) — LEFKOVITS A M and J V LORCA Lipaemia retinalis and xanthomadiabete in litus Ann Int Med 19 30 (1890) — LEVIT I M V R CHOLST I S KING and M B HANDELSMAN Arch de Neur 19 30 (1890) — LEVIT I M V R CHOLST I S KING and M B HANDELSMAN Rutintherapie for increased capillary fragility and retinopathy associated with diabetes mellitus Amer J Med Sci 21 130 (1919) — LEVIT I M V R CHOLST I S KING and M B HANDELSMAN RABROWITZ J M Experience with a new liver extract for the treatment of diabetic neuropathies Amer J Med Sci 9 (19 ) — PAVLOD A I u A MARBLE Lini o Frageb-nisse der neueren Diabetesforschung in den Ud S 136 (1933)
- II F and ROOKES New En. Land J Med 8 1049 (1931) — IORT H F New York State J Med 4 996 (1917) — Th speedi senes in diabetes in Jostly u Mitarb (Zi) 8 Aufl S 5 1916 — M d Clin Amer 1433 (11 ) — Iort H and FSTER J (in Endocrin u J (11 ) (100 Fall )
- SALER H u A DUESSER Klin Wochr 1933 960 SCHNEIDER R W Use of british antidiabetic (BAL) Cleveland Clin Quart 1 137 (1930)
- TARBENHARY Med Klin 1934 130 TRESCHE J J Diabetic neuritis tentative working classification Proc Staff Meet Mayo Clin 8 393 (1914)
- WALDMAN J and D ANDERSON Rubco nist diabetes Report of a case Arch of Ophthalm 4 708 (1919) WEINSTEIN E J and H DOLGER External muscle pabies occurring in diabetes mellitus Arch de Neur 8 J (1914) — Wilson J L H F Foot and A MARBLE Prevention of degenerative vas ulir lesion. in young patients by control of diabete Amer J Med Sci 1 49 (10 1)

## 2) Komplikationen mit chirurgischen Erkrankungen

Es ist eine bekannte Tatsache daß der Zuckerkrankke weit mehr zu Infektionen neigt als der Nichtdiabetiker Insbesondere ist das für die eitrigen Formen in der Haut und vor allem für den Karbunkel ab esu und Phlegmonen in der Brust Lungenabszesse im Abdomen appendizitis Cholecystitis paranephritische Abszesse usw Von der Gangran war schon S 700 die Rede

Alle diese Kombinationen sind mit hoher Mortalität verbunden Sie betrug nach der großen Statistik von JILLY u Mitarb (Z S 196) in den letzten Jahren (1914—51) immer noch 66 Heute wurde man durch einen rechtzeitigen chirurgischen Eingriff manchen Kranken retten können der früher zugrunde ging aber die Scheu vor der Operation war damals sehr groß weil man mit einer durchschnittlichen Mortalität von 40 o rechnen mußte Man war daher mit Eingriffen sehr zurückhaltend und ließ nur sehr stringente vitale Indikationen gelten

Die Insulin hat hier die Situation grundlegend und sehr vorteilhaft geändert Ja man kann sagen daß der Diabetiker heute durch chirurgische Maßnahmen kaum mehr gefährdet ist als der Nichtdiabetiker Infolgedessen können auch die Indikationen die gleichen sein wie bei letzteren

Wesentlich trägt die moderne Chemotherapie mit Sulfonamiden und Antibiotica dazu bei so betrug die Mortalität bei 3000 operierten Kranken von JOSTLY u Mitarb im Jahre 1912—46 nur noch 2 o (Weiteres Zahlenmaterial bei W F F CHERSOWIE MECHITRICK u IORT) SPKATE auch kl merer Einschnitte wie Inzisionen mitgerechnet sind 33—4 o Bei den einzelnen Erkrankungen liegen die Zahlen sehr verschieden Die primäre Operationsmortalität ist minimal Es sind sekundäre Komplikationen wie Incisionen Sepsis Herzinsuffizienzen Thrombosen und Lungenembolien usw die den Kranken hinterher zum Verhängnis werden können

- DIEBOLD u FALKENSAUER Dtsch Arch klin Med 181 12. (1937)  
 ELSCHING A Beih Med klin 1939  
 FISCHER Klin Wbl Augenheilk 106 609 (1941) — FRIEDENWALD J S Amer J ophthalm  
 37 953 (1954) — FROMELT Klin Wschr 133 404  
 LE GRAND DU SAULLE Les accidents cérébraux dans le diabète Gaz Hôp 1894 Nr 18  
 21 24 27 30 (1894)  
 HEINE J Dtsch med Wschr 1939 393 — HEINZLUS Klin Wschr 1939 1158 — HIRSCH  
 BERG Über diabetische Netzhautentzündung Dtsch med Wschr 1890 Nr 50/51 — Über  
 diabetische Erkrankungen des Sehorgans Dtsch med Wschr 1891 467  
 JORDAN Arch Int Med 67 307 (1936)  
 LAUDENHEIMER Paralytische Geistesstörung infolge von Zuckerkrankheit Arch f.  
 Psychiatr 60 H 2 (1897) — LAUDENHEIMER Diabetes und Geistesstörung Berl klin  
 Wschr 1898 Nr 21  
 MARCHAL C D DE CALVI Paris As elm (1864) — MAJOR J Amer Med Assoc 83 9004  
 (1924) — MAJOR and CURRAN J Amer Med Assoc 81 674 (1926) — MORGAN J J Nerv  
 Dis 6, 12. (1937) — MULLER F Dtsch Wschr 1936 931  
 NIEDERMEIER, E Munch med Wschr 1936 1178  
 PASSOW A Inaug Dis Würzburg 1943  
 SHEPARDSON and CRANFORD Californ Med 3, 111 (1931) — STRIECK F Über exper  
 mentell erzeugten zentralen Diabetes 49 Kongr für inn Med Verh 8 129 1937  
 VOLHARD F Diskussionsbemerkungen Verh Kongr für inn Med S 400 1931  
 WAGNER H P and R M WILDER The retinitis of diabetes mellitus J Amer Med  
 Assoc 6 115 (1911) — WAITE and W P BEETHAM New England J Med 217 367 (1935) —  
 WUTH Z Nervenheilk 64 83 (1921)

### Ein elarbeiten („weiter Test)

- ALTHAUS J On sclerosis of the spinal cord etc London Longmans Green & Comp  
 1885 — APPEL W Zur Ätiologie der Retinitis diabetica Dtsch Arch klin Med 10 656  
 (1900) — APPEL W H F PIPER u H STARKE Zur Pathogenese der Augenveränderungen  
 bei Diabetes Halle a S Carl Marhold 1952  
 BEDROSSIAN P H and others Arch of Ophthalm 50 272 (1952) — BEHR, G v  
 Intraocular vascular proliferations in diabetes mellitus Acta med scand (Stockh) Suppl  
 196 24 (1947) — BAILEY C C and J MURRAY The nervous system and diabetes mellitus  
 in JOSLYN u Mitarb 8 Aufl S 57 1946 — BAILEY C C and POOT zit bei JOSLYN u  
 Mitarb Treatment of diabetes mellitus (Z) 8 Aufl S 567 1946 — BALLANTYNE Arch  
 of Ophthalm 33 97 (1940) — BEARWOOD J T H POBERTS and R TRUEMAN Observations  
 on the effect of rutin and hesperid in diabetic retinitis Proc Amer Diab Assoc 8 43  
 (1948) — BEETHAM W P Diabetic retinopathy during pregnancy Trans Amer Ophthalm  
 Soc 48 205 (1951) — BERTRAM F Traitement de troubles ultérieurs en diabetes mellitus  
 1 int Congr of intern Diabetes federation Verh 9 Juli 1952 — BROCH O J and  
 O KLOVSTAD Polyneuritis in diabetes mellitus Acta med scand (Stockh) 1, 514 (1941)  
 CALVY M DE Recherches sur les accidents diabetiques Paris As elm 1864 — CAREY  
 and H HUNT New England J Med 212 463 (1936) — CHOLST M R u a The response of  
 the retinal vessels to priscoline in various vascular conditions Amer J Ophthalm 8, 191  
 (1952) — Small vessel dysfunction in patients with diabetes mellitus II Retinal vessel  
 response in diabetes following priscoline Amer J Med Sci 2, 39 (1953) — COLLYNS  
 W S u a The treatment of peripheral neuropathy in diabetes mellitus Amer J Med.  
 Sci 219 482 (1950) — A new liverextract derives from pregnant mammalian liver I Its  
 effect on peripheral neuropathy Amer J Med 12 53 (1952)  
 DOLGER H Clinical evaluation of vascular damage in diabetes mellitus J Amer Med  
 Assoc 134 1289 (1947)  
 Editorial Brit Med J 1953 1438 — ERSTEIN H S Clinical aspect of diabetic neuro  
 pathy Arch of Neur 67 (1952) — Some clinical aspects of diabetic neuropathy J Nerv  
 Dis 11, 543 (1952)  
 GRANSTROM K O Nomenclature in retinal changes associated with internal diseases  
 particularly hypertensive diseases and diabetes mellitus Acta med scand (Stockh) Suppl  
 196 40 (1947)  
 HARNACK G A v Das Burning feet Syndrom als Komplikation des juvenilen Dia  
 betes Ann paediatr (Basel) 1, 7 224 (1951) — HINDENRITH H Celenkerkrankungen bei  
 Diabetes mellitus Dtsch Arch klin Med 196 6, (1949) — HIRSOW C and others Brit  
 Med J 1408 (1953)  
 JORDAN RANDALL and BLOOR Arch Int Med 5, 26 (1935) — JOSLYN E P and  
 POOT Trans Amer Phys 54 251 (1939) — JOSLYN L P Status of living diabetics  
 with onset under forty years of age J Amer Med Assoc 147 109 (1951)

Verenigt 3. April 1939) — KICKE MEISTER H De W lung d s Ru ins auf d e Capillar  
 pe m abulität K n Wechr 1911 9 K 4 J 1 ut n e n neuer wasserl 1 r W rk  
 Stoff von 1 am n ha akter K n W hr 1919 317 K 4 J 1 ut n e n neuer wasserl 1 r W rk  
 abd el tung durch Rut n K n W hr 1919 317 K 4 J 1 ut n e n neuer wasserl 1 r W rk  
 LARSON D L an J H 1 chur zoss Arci nt Med 4 G 19 0 LFFKO ITS 1 M an i  
 J V 1000 L p m e r c t als an l x n thoma l abet orum n diabetes mellitus Ann Int Med  
 3 (19 0) L e AL Picque ne z t b J M C ANCOR Surun a edeparaphi diabét qu  
 Arc de Neur 19 30 (1930) LEVITT I W M I C OLST R S Kircand M B HANDELSMAN  
 'ut n heropy for n rea edcapilary fagilitvan fre nopath savox ated th l abe esmoll tus  
 mer J Med 4 130 (1914) LEVITT I W M I C OLST R S Kircand M B HANDELSMAN  
 IOSTMAN W u W W 1939 K n W b f lu enleilk 1 330 1903) P r w o m e l 191 3-0  
 Rar o TTSCH J M Exper n e n th a nen l v r e x t r a t for the treatment of d abet e  
 neuropath es Amer J Med 4 9 19 P r w o m e l 191 3-0  
 nisse der neueren Diabete for hung n den USA S hwe z med W hr 1919 60 I oot  
 H. F and P o e r s New En l nd J Med 4 1049 (1930) A MARBLE J n ge Ergeb  
 State J Med 4 90 191 Th spe al s n e n d abe 1433 19 1 an Jo Lrv u M arb (Zi)  
 J C n F n o r n o 90 191 Th spe al s n e n d abe 1433 19 1 an Jo Lrv u M arb (Zi)  
 SA FR H u A D s LER K n W hr I 3 0 0 Sci s DER R W L s of british  
 antilevis to B AL C eve and Chu Qu r t l 13 (19 1) I o v H an i f r s t r e  
 TAUBE A s Med kl 1931 139 Tra sci J V Dabe e near t i tentat ve  
 wo kong 1 f al on Proc s off Vec Ma o n 6 393 (194 1) Report of a ase Arci of  
 Ophthalm 4 J and D v e d o r f I u b e o n u r i d b e a P e o r t o f a a s e A r c i o f  
 occur ng n d ab tes mell t s 1 h of New 0 9 1944 W ion J L H F Root  
 and A MARBLE Prev n t i o n o f d e n a v e as ul l on n y o u n g p t n t s by controll  
 of diabetes Amer J Med 4 14 9 19 1

2) Komplikationen mit el rugus her Erkrankungen  
 einseitige el d r i elen I r k r a n k u n g e n

1 s i t e n e b k a n t e T a t a h e d a ß d e r Z u k r i f r k e e t m e l r z : I n f e k t o n e  
 e g t a l s l e r \ c h t d a b e t k e r I n b e o n d e r e k i t l a s f r l o e t r e n F o r n e n A n  
 der Ha t s n d e s o r a l l e m l u r i d i l h a r b u k e l A b e s o u n i l l i g n o e n n l e r  
 Bri st Lungenabsces e in Abd men t y p e l t s C l o e c e v t t p a r t i e r i t s c i s  
 Absces ouy Vo ler (a g r a r s c i n s 00 l e P e d  
 Alle i s c h o m i n t o n e n s I m t i o l e r M o r t a l t a t v e r b n d e S e b e t r u g z e l l e r  
 g r o ß e n b t a t k n J W u u M t r b (7 b 1 x ) n l e e r s t e n J a h r e n i a r l F n t  
 l e c k u n g i s i s u l s (1) — l 36) 13 f o i d e l e z t e n J a h r e n (1944 — 1) i m n e r  
 n o c i 6 6 ° H e t u r d e n a d r e l e n e n r e l i z e t e n e l r u p i s e l e S c h e i v o r  
 n a n c h e n K r a i k e r r e t t e n h o n e n I r f r u l e r z u g r u d o n g a l e r l e S c h e i v o r  
 der Operat o ar l n a l s e l r g r i e i l m a n m t e n e r l u r c h w e l t t l i e n M o r  
 t a l t a t v o n 40 ° n l n e m B t e W a n w a r d h i e r n t E n g r i f f e n s e l z u r u c k i a l t e d  
 n d l e l l n u r s e l r s t r e g v t a l e I n d k a t o n e g e l t e n  
 D s i s u l h a t i r d e s t a n g r u f l e g e n l u n d s c h r v o r t e H a f t g e a n d e r t  
 J a m a k a n n a r k e I s b I r D a b e t k e r l e t e l r e l e l r u g z e l s M a ß n a l n e n  
 k a n m e l r 6 f l i d e t i s t a l s l e r \ c h t d a b e t k e r I n f o l e d e s n k o n e n a c l d e  
 I n l k a t o n e n d e l i e n s b e l e z t e r t  
 W e s n t l e t r e g l e m o d e r n e C l n t h e r a p e m t S u l f n a m i d e n u l n t b t c a  
 d a z l s b t r u g l o M o r t a l t t b e 3 6 o p e r t e n K r a n k n v o n J o W i n  
 K l n t e l n l e J a h r e 19 3 — 4 1 3 o b e i 14 3 d e r J a h r e 191 — 4 f u r n e l o o  
 (W t e r e s a l l a t e r i a l b e 1 W F i c h r o M e h r t r i c k u R o o r ) S h r u o t z  
 a c l k n e n f g r o ß e o i z e o e n n t g e r e c h n e t s n d 3 1 — 4 a B d e e n  
 z e l e n E r k r a n k u n g e n l e k e i l o z a l l s e l r v e r e l e d e n D e j n n a r e O p e r a t i o n s  
 m t a l t a t i t i m a l f e s n l s e k l r e K o m p l i k a t o n e n r e l e c u m o n e i  
 S e p t a H e r z n u f f r e n z e T r o n b o u n d l n g e n e b o l n u s w  
 K r a i k e n l n t e r i e r z u n V e r l a n g i s e r d e k u n n e n



Sehr wesentlich für den günstigen Erfolg der Operationen außer der schon genannten Chemotherapie ist eine tadellose Kompensation des D m. Natürlich ist das nicht immer möglich, da sehr oft sofortige Eingriffe nötig sind. Wo es irgend geht, sollte aber der Chirurg warten, bis die Stoffwechsellaage optimal gestaltet ist.

Zur Erzielung eines hohen Glykogengehaltes der Leber müssen 200–300 kh unter genügendem Insulinschutz dargereicht werden, wobei Hypoglykämien, die besonders bei geburtshilflichen Operationen sehr ungünstige Folgen haben können, zu vermeiden sind. Können die kh oral nicht aufgenommen werden, so müssen sie in Form von Glucose, Lavulose, Dextropur, Dextroenergen subcutan oder intravenös als Tropfklystier gegeben werden.

Auch der Eiweißgehalt der Kost ist mit 150–200 g sehr hoch anzusetzen, da seit BURGER u. GRAHAM bekannt ist, daß größere operative Eingriffe in der Regel zu enormen Eiweißschmelzungen führen. Große Eiweißmengen sind daher auch nach der Operation erforderlich, am besten in Form von intravenösen Injektionen von Aminosäuregemischen. POOT [JOSLIN u. Mitarb. (Z<sub>1</sub>)] empfiehlt für die Vortage auch reichliche Zufuhr von Vitaminen (10 000 Einh. Vit. A, 10 mg Aneurin, 5 mg Lactoflavin, 50 mg Nicotinsäureamid, 2 mg Vitamin K) und ev. Leberextraktinjektionen. Auch Flüssigkeit (2–3 l) und Salze sind reichlich zu bemessen. [Weitere Vorschriften bei MCINTIRICK, DUNCAN (Z) und WOHL (Z).]

Insulin ist am Operationstage angesichts der dann stets herabgesetzten kh Zufuhr und zur Verminderung einer Hypoglykämie auf etwa  $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{2}$  der früheren Menge herabzusetzen, am besten unter fortlaufender Blutzuckerkontrolle.

Wichtig ist die Frage des Narkosemittels. [Zusammenfassendes bei ROOT (Z) S. 584 (1952).] Chloroform und Äther scheiden wegen ihrer ungünstigen Einwirkungen auf Herz und Leber aus (BROW u. LONG, MALONEY u. Mitarb.). Die sonst sehr zweckmäßigen Barbitursäurepräparate wie Evipan, Eunarcon u. a. auch Avertin sind wenn möglich zu vermeiden, da sie oft den Blutzucker in die Höhe treiben (HUNTER u. Mitarb.).

Am wenigsten belastend sind Lokäl, Lumbal oder Splanchnicusanästhesie bei allgemeiner Betäubung, Lachgas, Äthylen oder Pantotal. Morphin und seine Derivate wirken auch blutzuckersteigernd.

Gewöhnlich werden der Operationstag und evtl. auch die ersten Nachtage die Einstellung des kh Stoffwechsels vollkommen über den Haufen, besonders gilt das für Abdominaloperationen, und wir müssen oft froh sein, wenn wir eine Ketose vermeiden und Hyperglykämie und Glykosurie in Schranken halten können. An den Folgetagen muß dann sobald wie möglich wieder eine neue Gleichgewichtslage des kh Stoffwechsels evtl. auf einem besseren Niveau herbeigeführt werden. Als Übergang eignen sich manchmal Milchtage sehr gut.

Während noch bei etrigen Infektionen und anderen chirurgischen Erkrankungen des Zuckerkranken gewisse innere Beziehungen zum Grundleiden bestehen werden, sie bei den malignen Tumoren recht vage. Immerhin ist bemerkenswert, daß anscheinend das Carcinom bei Zuckerkranken häufiger ist als sonst. SEIFERT u. EICHLER konnten das allerdings nicht bestätigen, denn sie fanden bei 1860 Nichtdiabetikern in 19%, bei Diabetikern in nur 9% ein Carcinom. Nach der großen Todesstatistik von JOSLYN u. Mitarb. (Z. S. 186) starben 1944–1946 9,2% an diesem schweren Leiden. Im Leben fanden sich nach MARBLE maligne Tumoren in 2,6%, seiner Fälle. Eine etwas höhere Zahl (3,04%) geben ELLINGER u. LANDS MANN für das Monte Fiore Hospital in New York an und setzen diesen Wert in Beziehung zum Gesamtcarcinomvorkommen in New York mit nur 0,46%.

Wenn diese letztere Zahl auch in einer Millionenstadt keinen Anspruch auf Exaktheit beanspruchen kann, so scheint doch in Verbindung mit den anderen Zahlen so viel sicher, daß der Zuckerkranke vermehrt zu Carcinomen bzw. malignen Tumoren neigt.



FISCHER A W Diabetes und Chirurgie Vorträge aus der praktischen Chirurgie Stuttgart  
Ferdinand Enke 1937

HOFMAN New England J Med 211 16 (1934) — HUNTER, R A and others Lancet  
1933 1303

JOSLIN F P Treatment of diabetes mellitus J Amer Med Assoc 139 Nr 11 (1949)

LABBÉ M BOULIN UHRY et ANTONELLI Bull Soc méd Hop Paris 62 370 (1938)

MAJONEY A H B GRAVES and L C RHODES Carbohydrat metabolism during prolonged  
ether and chloroform anesthesia I Blood sugar and Liver glycogen in dogs Current Res  
Anesth & Analges 23 80 (1943) — MARBLE A New England J Med 211 439 (1934) —

McKITTERICK and H F ROOT Arch Surg 40 10 (1940)

SEIFERT P u R LIEHLER Z f Krebsforsch 60 200 (1954)

#### μ) Diabetes und Schwangerschaft

Vor der Entdeckung des Insulins war das Auftreten einer Schwangerschaft  
kaum ein Problem denn es kam fast nie dazu und trat dann einmal das früher  
gefürchtete Ereignis ein so war der Arzt wenn er nicht die Schwangerschaft  
unterbrechen wollte oder konnte machtlos. Er mußte dem Schicksal seinen Lauf  
lassen der oft zum Tode der Mutter oder fast regelmäßig zum Tode des Fetus  
führte

Heute dagegen ist die Schwangerschaft der diabetischen Frau fast ebenso  
häufig wie die der nichtdiabetischen und gegenüber kaum einer Komplikation  
der Zuckerkrankheit sind wir heute therapeutisch so günstig dran wie bei der  
Gravidität (neueste Zusammenfassungen vor allem bei P WHITE [unter JOSLIN]  
u PASTMAN PETERSON u BURSTEIN). Zunächst ein paar Zahlen aus früherer  
Zeit BOUCHARDET (1876) hat überhaupt nie eine schwangere Zuckerkranke  
gesehen NAUWY u C VON NOORDEN in ihrem großen Krankengut nur  
eine LECORCHÉ u FRERICHs geben allerdings aus den 70er und 80er Jahren des  
vorigen Jahrhunderts 6% an spätere Statistiken von C VON NOORDEN 37% bis  
38%. In den Statistiken von vor etwa 20 Jahren (Lit bei SCHUR STAHELIN u  
WHITE) schwanken die Zahlen zwischen 47—10%. Die höchste Zahl gilt für Jos-  
lins Krankengut und damit übereinstimmend auch für das unsrige aus den Jahren  
1926—1944. Es kann heute keine Rede mehr davon sein daß die Diabetikerin  
nur selten konzipiert. Ich kannte eine leichte Zuckerkrankke die 8mal konzipierte  
und eine sehr schwere mit drei Graviditäten. JOSLIN fand bei 203 seiner Kranken  
306 Schwangerschaften und es ist bezeichnend für die radikale Änderung der  
Situation daß P WHITE (1952) in ihrer Darstellung in der neuesten Auflage der  
Monographie von JOSLIN u Mitarb angibt daß in der großen Mehrheit von Joslin  
in den letzten Jahren nur ganz ausnahmsweise eine zuckerkranke Frau zur Unter-  
suchung und Beratung wegen Sterilität kam

Wenn auch in W ein genügend großes Vergleichsmaterial noch nicht vorliegt  
so kann wohl kaum daran gezweifelt werden daß die Fertilität der diabetischen  
Frau nicht ganz die gleiche ist wie die der nichtdiabetischen

Jedenfalls gilt das für den Durchschnitt wobei ein Unterschied zwischen gut  
eingestellten und schlecht behandelten Zuckerkranken besteht. Dieser radikale  
Wandel ist zweifellos in erster Linie auf das Insulin zurückzuführen aber sekundäre  
Faktoren die sich durch das Insulin nicht beeinflussen lassen spielen auch eine  
Rolle für die manchmal herabgesetzte Konzeptionsfähigkeit. Es sind das Atrophien  
des Follikelapparates (KRAUS) abnorme Prolationsproduktion durch den Hypophysen-  
vorderlappen (JOSLIN WHITE) ferner genitale Hypoplasien oder Atrophie zum  
Teil in Abhängigkeit von der abnormen Ovarialfunktion und vielleicht auch die  
Cyclopia uteri von ZONDEK

Nicht jeder Zucker im Harn von Schwangeren bedeutet einen DM. Die in den  
letzten Schwangerschaftsmonaten auftretende oder sich verstärkende Zucker-  
ausscheidung mit sehr oft eine Lactosurie die sich durch Nichtverdaubarkeit und  
andere Proben leicht identifizieren läßt. Auch eine echte Glykosurie kann durch

aus harmlos sein denn sie findet sich nach PILMAN, WILLIAMS u WILLS u a [Lit bei JOSELY u Mitarb (Z)] bei 3—60% aller nicht diabetischen Schwangeren

Von gynakologischer Seite werden so hohe Zahlen vielfach bestritten doch dürfte dies mit dem Fehlen häufiger und systematischer Untersuchungen auf Zucker zusammenhängen Häufiger als Glykosurien sind pathologische Hyperglykämien oder positive Staubeffekte (LICHENFROGER HEINEMANN) Die Mengen sind fast immer gering (0.2—1% mit 2—10 g Gesamtausscheidung pro Tag) doch sind auch Höchstwerte mit 7% und 40% beschrieben Die Ausscheidungshöhe ist weitgehend unabhängig von der Kk Zufuhr Mit der Geburt verschwindet bei der nichtdiabetischen Frau die Glykosurie Da der Blutzucker fast immer normal und die Nierenschwelle herabgesetzt ist gehört die Schwangerschaft glykosurie in das Gebiet des Diabetes renalis (MAASE u UMBER mit ihren Mitarb) und ist harmlos wie dieser Ein erhöhter Blutzucker ist immer verdächtig auf beginnenden Dm Die Entscheidung ist oft erst möglich nach Beendigung der Geburt

Werden die Werte dann wieder normal und fallen auch die Belastungsproben regelrecht aus dann handelt es sich sicher um keinen Dm Sind die letzteren aber pathologisch so kann eine latente Form vorliegen die weiterer Beobachtung bedarf

Auch Mischformen von Schwangerschaftsglykosurie und echtem Dm kommen vor in unserem Krankengute in 6 Fällen

Die Schwangerschaft bei zuckerkranken Frauen war früher eine sehr gefährliche oft tödliche Komplikation Die große Statistik von OFFERGELD aus dem Jahre 1909 gilt eine Mortalität von 50% an (meist im Koma) und von weiteren 21% in den nächsten 2½ Jahren Auch COLONI (zit bei KRAUS) berechnet für 85 Fälle der Weltliteratur in der Vorinsulinära eine Lebensdauer von nur drei Jahren nach Beendigung der Schwangerschaft bei 46% der Frauen Angesichts so erschütternd hoher Zahlen war es verständlich daß eine möglichst frühzeitige Unterbrechung der Gravidität eine Indictio vitalis war

Die Lebensgefahr für die Mutter ist seit der Entdeckung des Insulins immer geringer geworden HANSEN (zit bei KRAUS) gibt 17% WALKER (zit bei KRAUS) 10.5 JOSELY früher 3.4 Todesfälle an In einer Serie von 271 Fällen der Jahre 1936—46 die WHITE (unter JOSELY) verfolgte starben nur 0.4% d h nicht mehr als Nichtdiabetikerinnen (0.5%) In dem letzten Bericht über 439 Kranke waren es sogar nur 0.2% (1 Tote fall durch zu stiche toxische Hepatitis)

Trotzdem war diese große Serie nicht frei von anderweitigen Komplikationen 1% bekamen Ekklampsen 17% hatten Hypertonie und Albuminurie 18% nur Hypertonie 9% nur Albuminurie 2% Koma 2% Placenta praevia 1% stärkere Hypoglykämie

In 5% der Fälle entwickelt sich der Dm in der Schwangerschaft besonders bei Belasteten Der Einfluß dieser Komplikation auf den Ablauf des Grundleidens ist verschieden Im Maß dafür ist der Insulinbedarf Oft kommt es zu einer Verschlimmerung in den ersten Schwangerschaftsmonaten bedingt wahrscheinlich durch gesteigerte Hypophysenvorderlappentätigkeit mit vermehrter Produktion der diabetogenen Substanz von HOUSSAY manchmal auch durch Schwangerschaftserbrechen und dadurch bedingte Verschlechterung der Stoffwechsellage In den folgenden Monaten kann eine zunehmende Besserung selbst gegenüber der Zeit vor der Konzeption eintreten infolge vermehrter Tätigkeit des fetalen Inelaparrates für die FIBRIN auch ein biotologisches Substrat fand In manchen Fällen tritt auch das Gegenteil ein (vgl z B V BERNIST (1941) (Lit bei HARBARD) und G DUNCAN (Z) 1941)

Eine weitere Gefährdung droht während und kurz nach der Geburt mit Koma gefähr Uterus atonia Blutungen abnorm großen Kindern (in 40% nach FICHER)

und puerperalen Infektionen doch gibt es auch Fälle in denen der Kh Stoffwechsel in der ganzen Schwangerschaft unverändert bleibt. Schließlich sind sogar in leichten Fällen Besserungen von FORRO u RATHERY u a beschrieben bedingt vielleicht durch eine besonders ausgeprägte fetale Insulinproduktion.

Während somit heute die Gefahren für die Mutter weitgehend gebannt sind gilt das leider noch nicht für das Kind. Die Diabetikerin neigt in hohem Grade zu Abort früher sogar sechsmal mehr als die Nichtzuckerkrankte.

Die älteren Statistiken verzeichnen enorm hohe Mortalitätsziffern für den Fetus 67% (OFFERGELD) 50% (SEITZ) 30% [v NOORDEEN u ISAAC (Z)] 25—60% je nach Alter der Mutter und Dauer der Krankheit (WHITE) 68% der Totgeburten treten nach P WHITE in den letzten 4 Schwangerschaftswochen auf. Bei den 78 gestorbenen Kindern in der großen Serie von P WHITE handelte es sich in 1% der Fälle um Eklampsie in 5% um Koma in 9% um congenitale Anomalien in 20% um Beckenarteriosklerose der Mutter.

Die Hauptursache aber waren in 97% die Störungen im Sexualhormonhaushalt. Wird dieser in später noch zu besprechender Weise reguliert und 3 Wochen ante terminum die Geburt durch Kaiserschnitt eingeleitet so sank bei den WHITE schon Kranken die fetale Mortalität auf 15—17% in den Fällen von PEDERSEN sogar zuletzt (1954) auf 12% bei langer Behandlung. Ähnlich sind auch die Zahlen von HAGBARD aus 21 geburtshilflichen Kliniken Schwedens (14,3% für die Jahre 1951—1954 gegen bei 33,6% von 1948—1951).

Dieselben günstigen Zahlen erhielten auch ohne das WHITESCHE Verfahren HURWITZ u IRVING (15%) sowie MENGERT u LAUGHTIN (18%) doch handelt es sich bei diesen Autoren um ein sehr viel kleineres Krankengut (53 bzw 33 Fälle). Über die beste Zahl (nur 3,8%) berichtete bei allerdings auch nur 26 Geburten RANDALL aus der Mayo-Klinik bei Hormonbehandlung und frühzeitigem Kaiserschnitt gegenüber 37,5% Totgeburten und Früh Todesfällen bei vaginaler Entbindung.

Sehr wesentlich wirkt sich auch die Kompensation des Kh Stoffwechsels aus. Ist der Dm gut eingestellt so sind die Chancen für ein am Leben bleibendes Kind nach JOSLIN 80—85% gegenüber 52% bei der ungenügend behandelten Frau.

Sehr ungünstige Zahlen sind auch noch aus den letzten Jahren mitgeteilt [Lit bei E GRAFE Z (1955)] so von PEDERSEN (41%) PATON (26,3%) PATTERSON u BURNSTEIN (35%) HENLEY bei einer Zusammenfassung von 1269 Graviditäten der Literatur (36,6%) RICE u FAUCELL (28,8%) 10% bei frühzeitigem Kaiserschnitt [Weitere Literatur bei STEPHANI u Mitarb LONG u Mitarb WORM (Z) (1956) u a].

Der frühzeitige Kaiserschnitt beseitigt auch weitgehende Gefahren für die Mutter durch die abnorme Größe vieler Feten in Gestalt von Blutungen, langen Geburten und Infektionen drohen.

Als Ursachen des intrauterinen Fruchtabsterbens wurden früher von gynäkologischer Seite außer schlechter Stoffwechsellaage Hydramnion Überentwicklung der Feten mit Ödem Ernährungsstörungen der Placenta mit Übergang toxisch wirkender Substanzen in den fetalen Kreislauf angegeben.

Heute wissen wir seit der 1. Mitteilung von MURPHY (Lit bei P WHITE) und vor allem den Erfolgen der JOSLINSCHEN Klinik (JOSLIN WHITE TITUS u HUNT) daß der entscheidende Faktor für den Fetal Tod in der Regel die Störungen im ovariellen und hypophysären Hormonhaushalt sind die bei 80% der schwangeren Diabetikerinnen gefunden werden in weit geringerer Zahl aber auch bei Nichtzuckerkranken vorkommen.

Es kommt zu einer vermehrten Produktion von Prolan einer dadurch bedingten verminderten Progesteronwirkung erhöhten Serumgonatropingehalt abnorm niedriger Ausscheidung von Pragnandiol (vgl auch SMITH u SMITH) und einem



Durch die neue Methode war hier nach drei zum Teil mit Koma verbundenen Schwangerschaften bei einer 42jährigen schweren Diabetikerin ein lebendes und lebensfähiges Kind erzielt worden. Da bald hinterher der Weltkrieg ausbrach, konnte dieses segensreiche Verfahren in Deutschland zunächst nicht weiter zur Anwendung kommen. Auch heute dürften in Deutschland die Erfahrungen mit dieser neuen Methode noch nicht sehr umfangreich sein.

Die *Behandlung des Dm* in der Schwangerschaft ist im Prinzip die gleiche wie sonst. Die Kohlenhydratmenge wird zweckmäßig etwas erhöht auf 220–250 g, ebenso die Eiweißmenge auf 2,5 g pro kg Normalgewicht, die Kalorien auf 30 pro kg.

Insulin sollte außer in den allerleichtesten Fällen immer gegeben werden, aber stets unter strenger Vermeidung von Hypoglykämien, die sowohl für die Mutter wie vor allem für den Fetus gefährlich sich auswirken können.

Da, wo sie trotz vorsichtigster Dosierung zu befürchten sind, soll man lieber eine geringfügige Restglykämie von 10–15 g und eine leichte Hyperglykämie (etwa 0,15%) bestehen lassen, vor allem kurz vor der Geburt. Im Gegensatz dazu raten DUNCAN u. VETTER (Z) zur Vollkompensierung. Nach der Geburt kann gewöhnlich die Insulinmenge herabgesetzt werden, es sei denn, daß sie es nicht schon vorher durch vermehrte Insulinproduktion des Fetus gewesen war.

Meist wird ziemlich rasch wieder der Status quo antea erreicht. Vereinzelt erleidet aber auch der diabetische Organismus durch Schwangerschaft und Geburt einen Dauerschaden, der sich in einer Erhöhung des Insulinbedarfs zu erkennen gibt.

Die *Indikation zur Schwangerschaftsunterbrechung* muß heute viel strenger gestellt werden als früher. CLOFF u. NOORDEN u. ISAAC (Z) rieten noch 1977 in schweren Fällen stets zu möglichst frühzeitiger Interruptio.

Die weitgehende Beseitigung der Gefahren für Mutter und Kind durch die neuen oben beschriebene Behandlungsmethode berechtigen uns, den Kreis sehr eng zu ziehen. In Betracht kommt die Unterbrechung nur bei schweren Komplikationen aller Art wie Tuberkulose, ernste Kreislauf- und Nierenerkrankheiten, Morbus Basedow, Morbus Addison, evtl. malignen Tumoren, vorausgegangenen 2–3 Kaiserschnitten, starker Neigung zu Koma, vorausgegangenen Aborten trotz fachkundigster Behandlung, sehr hohem Insulinbedarf (über 80–100 E) oder in den sehr seltenen Fällen einer progressiven Verschlechterung der Stoffwechselslage. Eine generelle Ablehnung der Unterbrechung bei Diabetikerinnen über den Rahmen der auch für Nichtzuckererkrankte geltenden Indikationen (NUPNERBERGER) halte ich für falsch und zu schematisch.

CODWELL (Z) u. a. fügen noch eine eugenische Indikation hinzu, über die sich streiten läßt. Sie wird dann angenommen, wenn beide Eltern diabetisch sind oder eine Hälfte bei starker Belastung der anderen. Ich lasse sie nur da gelten, wo die Eltern bei genauer Orientierung über die ganze Sachlage den Eingriff dringend wünschen. Einen Druck in dieser Richtung sollte man nie ausüben, da der Arzt in diesen Dingen nicht zu sehr Schicksal spielen darf.

Am besten wird die Interruptio stets mit einer Sterilisation verbunden, wenn dies auch bei manchen Frauen besonders in jüngeren Jahren auf Schwierigkeiten stößt.

Im übrigen sind die Indikationen hier die gleichen wie bei der Schwangerschaftsunterbrechung und darüber hinaus vielleicht noch in dem einen oder anderen zweifelhaften Fall zu erweitern.

## Literatur

### I Zusammenfassende Darstellungen (Z)

- BARTHELMEIMER H. Diabetes und Schwangerschaft. *Ärztl. Wschr.* 1970, 41.  
 DUNCAN G. G. and F. VETTER. Diabetes and pregnancy in DUNCAN'S Diseases of metabolism 2. Aufl. (Z) S. 8–14 1949. — DUNCAN G. G. and others. Diabetes in Pregnancy. Panel Discussion. *Diab.* 3, 4: 53 (1954).





Durch die neue Methode war hier nach drei zum Teil mit Koma verbundenen Schwangerschaften bei einer 42jährigen schweren Diabetikerin ein lebendes und lebensfähiges Kind erzielt worden. Da bald hinterher der Weltkrieg ausbrach, konnte dies segensreiche Verfahren in Deutschland zunächst nicht weiter zur Anwendung kommen. Auch heute dürften in Deutschland die Erfahrungen mit dieser neuen Methode noch nicht sehr umfangreich sein.

Die Behandlung des Dm in der Schwangerschaft ist im Prinzip die gleiche wie sonst. Die Kohlenhydratmenge wird zweckmäßig etwas erhöht auf 220—250 g, ebenso die Eiweißmenge auf 2,5 g pro kg Normalgewicht, die Kalorien auf 30 pro kg.

Insulin sollte außer in den allerleichtesten Fällen immer gegeben werden, aber stets unter strenger Vermeidung von Hypoglykämien, die sowohl für die Mutter wie vor allem für den Fetus gefährlich sich auswirken können.

Da wo sie trotz vorsichtigster Dosierung zu befürchten sind, soll man lieber eine geringfügige Restglykosurie von 10—15 g und eine leichte Hyperglykämie (etwa 0,15%) bestehen lassen, vor allem kurz vor der Geburt. Im Gegensatz dazu raten DUNCAN u. VETTER (Z) zur Vollkompensierung. Nach der Geburt kann gewöhnlich die Insulinmenge herabgesetzt werden, es sei denn, daß sie es nicht schon vorher durch vermehrte Insulinproduktion des Fetus gewesen war.

Meist wird ziemlich rasch wieder der Status quo antea erreicht. Vereinzelt erleidet aber auch der diabetische Organismus durch Schwangerschaft und Geburt einen Dauerschaden, der sich in einer Erhöhung des Insulinbedarfs zu erkennen gibt.

Die Indikation zur Schwangerschaftsunterbrechung muß heute viel strenger gestellt werden als früher. C. v. NOORDEN u. ISAAC (Z) rieten noch 1927 in schweren Fällen stets zu möglichst frühzeitiger Interruptio.

Die weitgehende Beseitigung der Gefahren für Mutter und Kind durch die oben beschriebene Behandlungsmethode berechtigen uns, den Kreis sehr eng zu ziehen. In Betracht kommt die Unterbrechung nur bei schweren Komplikationen aller Art wie tuberkulosem ernstem Kreislauf und Nierenerkrankungen, M. Basedow, M. Addison, evtl. malignen Tumoren vorausgegangenen 2—3 Kaiserschnitten, starker Neigung zu Koma, vorausgegangenen Aborten trotz fachkundigster Behandlung, sehr hohem Insulinbedarf (über 80—100 E) oder in den sehr seltenen Fällen einer progressiven Verschlechterung der Stoffwechselleiste. Eine generelle Ablehnung der Unterbrechung bei Diabetikerinnen über den Rahmen der auch für Nichtzuckerkrankte geltenden Indikationen (NUPNERGER) halte ich für falsch und zu schematisch.

COLWELL (Z) u. a. fügen noch eine eugenische Indikation hinzu, über die sich streiten läßt. Sie wird dann angenommen, wenn beide Eltern diabetisch sind oder eine Hälfte bei starker Belastung der anderen. Ich lasse sie nur da gelten, wo die Eltern bei genauer Orientierung über die ganze Sachlage den Eingriff dringend wünschen. Einen Druck in dieser Richtung sollte man im E nicht ausüben, da der Arzt in diesen Dingen nicht zu sehr Schicksal spielen darf.

Am besten wird die Interruptio stets mit einer Sterilisation verbunden, wenn das auch bei manchen Frauen besonders in jüngeren Jahren auf Schwierigkeiten stößt.

Im übrigen sind die Indikationen hier die gleichen wie bei der Schwangerschaftsunterbrechung und darüber hinaus vielleicht noch in dem einen oder anderen zweifelhaften Fall zu erweitern.

## Literatur

### 1 Zusammenfassende Darstellungen (Z)

- BARTHELMEIMER H. Diabetes und Schwangerschaft. *Arztl. Wschr.* 1930 541.  
 DUNCAN G. G. and F. FETTER. Diabetes and pregnancy in DUNCAN'S Diseases of metabolism 2. Aufl. (Z) S. 854 1949. — DUNCAN G. G. and others. Diabetes in Pregnancy. Panel Discussion. *Diab.* 3, 4 53 (1954).



um ein zufälliges Zusammentreffen in gleichem Maße wie bei jedem Nichtzuckerkranken. Nur selten gewinnt man den Eindruck, daß der D m dem Entstehen eines solchen Leidens Vorschub leistet oder umgekehrt dieses dem D m. Vielleicht gilt das für die *perniciose Anaemie*. Während sie früher eine so große Rarität war, daß selbst so erfahrene Kliniker wie NAUVYN (Z) und VON NOORDEY (Z) sie überhaupt nicht erwähnen, so konnte ROOT aus der JOSLINSchen Klinik und der Literatur bis 1946 140 Fälle zusammenstellen, darunter 65 eigene, von denen 46 mit funicularer Myelose kompliziert waren. Ich verfüge über drei nicht publizierte Beobachtungen. In JOSLINS Krankengut war der Tausendsatz  $3\frac{3}{100}$  in meinem eigenen  $1\frac{5}{100}$ . Beide Zahlen liegen ungefähr innerhalb der Zahlen  $2-4-6\frac{1}{100}$ , die HEILMEYER und BEGEMANN in ihrer neuesten Darstellung für die Häufigkeit des Auftretens dieses Leidens in Deutschland angeben. Danach hat es nicht den Anschein, als ob der D m der Entstehung der perniziösen Anaemie Vorschub leistet. Wohl aber scheint das Umgekehrte der Fall zu sein. So fanden MURPHY u. HOWARD bei 440 Perniziosa-Kranken in 2% einen D m gegenüber  $0\frac{2}{100}-0\frac{4}{100}$  in der Gesamtbevölkerung. Damit steht etwas in Widerspruch die Tatsache, daß nach POOT die Bluthrankheit nur in 16% die 2. Krankheit ist.

Für gewisse Zusammenhänge spricht auch das gehäufte Vorkommen beider Krankheiten in der gleichen Familie.

Nach den bisherigen Beobachtungen — und das gilt auch für die übrigen — hat man nicht den Eindruck, daß die beiden Leiden sich gegenseitig nennenswert beeinflussen.

Die Therapie ergibt sich von selbst. Eine typische Diabetes-Behandlung mit oder ohne Insulin mit den zu Kompensationen notwendigen Injektionen von Campolon oder B<sub>12</sub> oder anderen Leberextraktpräparaten (Cytochrom usw.).

Andere Bluthrankheiten wie *Polycythaemia* (UMBER u. SECKEL), *Leukämie* (14 Fälle von LEVI u. FRIEDMANN zusammengestellt), *Lymphogranulomatose*, *Agranulocytose*, *hämorrhagische Diathesen* usw. sind große Raritäten. (Lat. und eigene Fälle bei ROOT in der Monographie von JOSLYN u. Mitarb. — 1947). PENNOCK und LIEDER beschrieben eine Kombination von D m mit M. BANTI, der pathologisch-anatomisch festgestellt wurde, eine ungeheure Seltenheit.

Von *Knochenkrankungen* sei die Osteoporose bei sehr schweren Diabetikern erwähnt. Sie kommt fast nur bei therapeutisch verwahrlosten Kranken und bei schwerer Acidose vor. Durch Kompensation des K<sub>h</sub>-Stoffwechsels und hohe Zufuhr von Phosphor und Kalkpräparaten läßt sie sich fast immer leicht bessern (C. A. HERNBERG).

Während man bis vor kurzem annahm, daß der D m an den Gelenken keine Erscheinungen macht, ist diese Frage durch eigenartige Gelenkerkrankungen, die BAILEY, CABEL u. ROOT bei 17 Zuckerkranken beschrieben und als *Arthrosis diabetica* bezeichneten, wieder kontrovers geworden. Die geschilderten Gelenkveränderungen erinnern an die neuropathischen Arthrosen bei Tabes und Syringomyelie. Betroffen waren ausschließlich die Fußgelenke. In 14 Fällen bestanden neurologische Störungen (Reflexverluste, periphere Lähmungen, Sensibilitäts- und Liquorveränderungen, meist auch erhöhter Blutdruck mit und ohne Albuminurie, neunmal Augenveränderungen). W. M. SCHERPE stellte 1953 30 Fälle der Weltliteratur zusammen und beschrieb einen eigenen, näher.

Im Falle von MURI bestand bei einer 43-jährigen Frau mit 18-jähr. Diabetes eine Charcot-Gelenkerkrankung mit *Destruktion des Talus*, chronischer Nephritis und Retinitis prol. anlässlich geringer Veränderungen am N. tibial. post. mit retrograder Degeneration.

Einen ähnlichen Fall teilte kürzlich HINDEMITH aus der PEINWEINschen Klinik mit. Da stets neurologische Ausfallserscheinungen vorhanden waren

durften die beschriebenen Veränderungen wohl in erster Linie auf trophische Störungen zurückzuführen sein, so daß nur ein indirekter Zusammenhang mit dem Grundleiden vorliegen würde, zumal diese Komplikation mit 0,9% äußerst selten ist.

Jedenfalls ist in Zukunft auf seine Veränderungen mehr zu achten, wie es bisher der Fall war.

Als weitere große Raritäten nenne ich noch das Zusammentreffen von Dm mit Porphyrie (3 Fälle von STERLING SCHER RICKETTS) mit multiplen hamorrhagischen Sarkomen Kaposi (6 Fälle von HURLBLUT u. LINCOLN) und mit Myasthenie (1 Fall von PERRY).

### Literatur

- APPEL A. Über Schädeldhyperostosen bei Diabetikern. Dtsch. Arch. klin. Med. 138: 60 (1911).
- BAILEY C. C. C. CABEL and H. F. POOT. New England J. Med. 307 (1947).
- HEILMEYER L. u. H. BECKMANN. Blutkrankheiten. In: Handbuch der inneren Medizin. 4. Aufl. Bd. III S. 154. 1911. — HERNBERG C. A. Skeletveränderungen bei Diabetes mellitus der Erwachsenen. Acta med. scand. (Stockh.) 143: 1 (1930). — HYDENRITH H. Gelenkerkrankungen bei Diabetes mellitus. Dtsch. Arch. klin. Med. 196: 67 (1949). — HURLBLUT W. B. and CH. S. LINCOLN jr. Multiple hemorrhagic sarcoma and diabetes mellitus. Review of a series with report of two cases. Arch. Int. Med. 111: 738 (1949).
- LEVI P. and FRIEDMAN. New England J. Med. 307: 975 (1941). Mufi out bei SHEPPE.
- MURPHY and HOWARD. Rev. Gastroenterol. 3: 105 (1936). — Mori zit. bei SHEPPE.
- PENCOCK and L. E. LIEBER. Diabetes mellitus. Abrocongative splenomegaly (Bantm syndrome) and infectious mononucleosis. Amer. J. Digest. Dis. 14: 13 (1947). — PERRY S. M. Diabetes mellitus in a sociation with myasthenia gravis. J. Amer. Med. Assoc. 143: 133 (1940).
- ROOT H. F. J. Amer. Med. Assoc. 96: 98 (1931). — New England J. Med. 305: 819 (1933). — ROOT H. F. and R. D. STORY. Blood complications in diabetes in Treatment of diabetes mellitus von E. P. JOSLYN u. Mitarb. (Z.) 9. Aufl. S. 514. 1937. — ROOT H. F. and E. A. WASCOW. Blood complications in diabetes in treatment of diabetes mellitus von E. P. JOSLYN u. Mitarb. (Z.) 8. Aufl. S. 600. 1948.
- SECKEL H. Z. klin. Med. 107: 190 (1926). — SHEPPE W. M. Amer. Int. Med. 39: 673 (1933). — STERLING L. M. SILVER and H. E. PICKETTS. Development of porphyria in diabetes mellitus. Report of three cases. Arch. Int. Med. 84: 96 (1949).
- UMBER F. M. ärztl. Fortbildg. 681 (1930).

### a) Die Therapie des Diabetes mellitus

Wenn man von der digitalreaktiven Herzinsuffizienz und neuerdings von der Anaemia perniosa absieht, so gibt es kaum eine schwere Krankheit, bei der die Behandlung heute dankbarer und erfolgreicher wäre als beim Diabetes. Seit der Entdeckung des Insulins hat dies früher mit Recht als unheilbar und tödlich geltende Leiden weitgehend seine Schrecken verloren. Es ist in der Theorie sogar in jedem Falle zu einer in gewissem Sinne heilbaren Krankheit geworden. Das gilt allerdings nur selten in dem Sinne, daß eine vollständige Remission ad integrum eintritt, dagegen stets in der Art, daß unter einer zweckmäßigen und gewissenhaft durchgeführten Behandlung die subjektiven und objektiv faßbaren Krankheitserscheinungen ganz oder nahezu ganz verschwinden. Wir verdanken das in allererster Linie dem Insulin. Leider ist aber auf der anderen Seite durch die Einführung dieses wirksamen Mittels die vorher schon recht schwierige Behandlung in mancher Beziehung noch weiter kompliziert worden, da die Diätbehandlung zwar etwas gelockert und liberaler geworden ist, aber als Grundlage der Insulinerfolge auch heute nicht entbehrt werden kann und genau auf das Insulin eingestellt werden muß.

Es ist tragiisch, daß durch diese Sachlage die Scheu mancher praktischen Ärzte, die gegenüber dieser Krankheit früher sehr vielfach bestanden hat, oft

# Die Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels

nurnoch großer geworden ist obwohl das Ressentiment sogar nicht mehr im Plätze ist Gerade weil soviel erreicht werden kann ist die Verantwortung des praktischen Arztes erheblich gewachsen In manchen Fällen ist die Entscheidung über Leben oder Tod seiner Kranken in seine Hand gelegt Das heute fast stets erreichbare Ziel der Therapie ist die Beseitigung der subjektiven und objektiven Krankheitserscheinungen und ihre dauernde Fernhaltung bei einer Ernährung die aus reichend ist und eine möglichst weitgehende Leistungsfähigkeit Lebensfreude und Langlebigkeit garantiert

Gelngt das nicht auf diätetischem Wege so muß Insulin zur Unterstützung herangezogen werden

## a) Allgemeine Gesichtspunkte

Das geschilderte Ziel an den günstigsten Bedingungen fast 90% der Kranken gelangen können wird am besten durch eine Schonung des erkrankten Organismus nämlich des Inselapparates erreicht Dies liegt dann vor wenn die Grenzen seiner Leistungsfähigkeit ohne oder mit Unterstützung durch von außen zugeführtes Insulin nicht überschritten werden d h Hyperglykämie und Glykosurie die charakteristischen Zeichen des gestörten Kohlenhydratstoffwechsels beseitigt werden Dieser Ansicht sind fast alle Kenner der Zuckerkrankheit seit NANCY ICHNENNEUR C von NOORDE UMFER JOSLYN LICHTWITZ FALTA THANNHAUSER STEFF GIOTE ESCUDERO BLUGER DEVCAN WILDER RABINOWITZ COLWELL RICKETTS u a

Gleichwohl ist diese eigentlich selbstverständliche Auffassung nicht unbestritten vor allem nicht in Deutschland (vgl die große Kontroverse in der Dtsch med Wschr 1949 Separat Grundrätzliches zur Diabetestherapie Stuttgart Thieme 1950)

P SCHMIDT Prag war einer der ersten der für gewisse Formen des Diabetes nämlich den sthenischen Überdruckdiabetes eine Glykosurie für belanglos hielt und nicht zu bekämpfen suchte LAURITZEN ging noch einen Schritt weiter indem er generell bei Zuckerkranken Zuckerausscheidungen von täglich 10—20 g als harmlos betrachtete sofern nicht Komplikationen vorliegen

In Deutschland sind Vertreter dieser Ansicht vor allem BERTRAM BREYER EPELEFZ und bis zu einem gewissen Grade KATSCHE Sie nehmen auch Blutzuckerwerte bis 180 mg % in Kauf Es wird vereinzelt sogar die Ansicht vertreten die Hyperglykämie sei ein günstiger Selbsttötungsvorgang des Organismus der es den kranken Körperzellen ermögliche vermehrt Zucker zu verbrennen (vgl neuerdings z Z G HETÉLYI (1954) u J ALHVAU (1956) der beim Alloxandibetes eine Oxydationshemmung einer partiellen Enzymblock fand und annimmt daß durch Blutzuckererzeugung der oxydative Stoffwechsel des diabetischen Organismus erst ausreichend aufrechterhalten wird)

Die Tatsache daß die Zuckerverbrennung mit Zunahme des Blutzuckers steigt ist nach den wichtigen über ganz unphysiologisch tierexperimentellen Untersuchungen von SOSKIN u LEVINE zweifellos richtig aber die theoretisch viel leicht nutzliche Folge bedingt eine weit größere Schädigung eine drohende Inselinsuffizienz die durch Unterdrückung der Hyperglykämie bekämpft werden muß Gesteigerter Blutzucker ist nämlich ein ungeheures Stimulans für das Inselsystem Das haben schon 1927 GRAFE u MEYTHALER nachgewiesen und das ist seitdem immer wieder bestätigt worden Schon normierweise kommt es wie neuere histologische Arbeiten von PETERSEV BARPOV u STATEN a (vgl Kap über Pathologische Anatomie S 635) zeigen durch Injektion einer größeren Zuckermenge zu einem Granulaverlust der Inselzellen Der beste Beweis für die Gefährlichkeit einer Dauerhyperglykämie ist aber durch die Experimente von DONAN u LUKES

erbracht. Sie konnten durch intravenöse und intraperitoneale fortlaufende Glucoseinjektionen eine Dauerhyperglykämie und dadurch nach einigen Wochen einen echten irreparablen Pankreasdiabetes mit typischen Inselzellenveränderungen herbeiführen. Dabei waren die Blutzuckerkonzentrationen gar nicht besonders hoch.

Wenn solche verheerende Wirkungen schon bei gesunden Tieren mit intaktem, wenn auch in einem Teil der Fälle reduziertem Inselapparat eintreten, um wieviel mehr ist dann der erkrankte Inselapparat des zu erkrankenden Menschen gefährdet?

Dazu kommen die zahlreichen in den früheren Kapiteln geschilderten klinischen Erfahrungen vor allem von JOSLIN u. Mitarb., daß Hyperglykämiker vermehrt zu Komplikationen vor allem den gefürchteten Nachkrankheiten an Gefäßsystem, Nieren und Nervensystem neigen. In vielen Fällen verschlechtert sich im Laufe der Jahre die  $\text{Kk}$ -Toleranz immer mehr. Sehr empfindliche und fein organisierte Zuckerkrankke fühlen es sofort, wenn der Blutzucker steigt und eine Glykosurie eintritt. Sie werden müde und leistungsunfähig, bekommen Pruritus oder andere Dermatitiden oder Obstipation. Beschwerden, die sofort oder in sehr kurzer Zeit mit der Regularisierung des  $\text{Kk}$ -Stoffwechsels mit normalem oder annähernd normalem Blutzucker wieder verschwinden.

So sprechen viele experimentelle und fast alle klinischen Beobachtungen für eine völlige Beseitigung von Hyperglykämie und Glykosurie. Leider gelingt sie nicht in jedem Falle, es sei denn um den Preis sehr großer Insulindosen, die unter Umständen Gefahren mit sich bringen und deshalb lieber vermieden werden. Derartige Fälle werden aber mit den modernen Kombinationspräparaten immer seltener. Es sind das traurige Mißerfolge unserer Therapie, die wir aber nicht leicht nehmen dürfen und hoffentlich in Zukunft immer mehr verhindern können.

Ob die neue Lehre das gleiche oder sogar mehr leistet wie die alte klassische Behandlungsmethode, die durch ihre neueren glänzenden Resultate in vielen Tausenden von Fällen ihren hohen Wert bereits bewiesen hat, darüber kann erst die Zukunft und ein sehr großes Krankengut entscheiden.

Bis dahin ist sie im Grunde vor allem für die allgemeine Praxis abzulehnen, um so mehr, als sie für die Kranken und vielleicht auch manche Ärzte die große Gefahr mit sich bringt, die Behandlung des Leidens leichtsinnig zu betreiben und dadurch schweren vermeidbaren Schaden anzurichten.

Die beste Behandlungsmethode ist wie überall die vorbeugende. Gewisse Gruppen von Menschen sind wie wir wissen heute hinsichtlich des DM besonders gefährdet, es sind das die mit dieser oder anderen Stoffwechselerkrankungen Belasteten, Fettsüchtige, Nierentiker, Kranke mit anderen endokrinen Leiden und Arteriosklerotiker. Sie sind in gewissen Abständen immer wieder hinsichtlich ihres  $\text{Kk}$ -Haushalts zu überprüfen, am besten mit Belastungsproben.

So läßt sich frühzeitig oft schon ein latenter DM feststellen, dessen Vernachlässigung an der meist die Kranken selber schuld sind, wie Beobachtungen von JOSLIN u. Mitarb., STEINER u. LEVNER und auch von mir zeigen, sehr oft im Laufe der Zeit zu einer Manifestierung führt.

Solche gefährdeten Kranken müssen ihren Verbrauch an  $\text{Kk}$  (nicht über 300 g) und besonders an Süßigkeiten einschränken und stets unter ärztlicher Kontrolle bleiben.

## Literatur

[Vgl. das einschlägige Kapitel in dem monographischen Darstellung (Z) auf S. 601.]

BERTRAM F. M.: *Die moderne Therapie des Diabetes mellitus*. Ther. Gesamtw. 1913, 373, dort auch Literatur seiner Arbeiten der letzten Jahre. — BRENTANO C.: *Diabetes mellitus*. Wschr. 1913, 36, 403, 1916, 1409.

*De la Insulin*. Komitee Grundatztliches zur Diabetes therapie unter Mitwirkung von BURGER, CRAPE, GROTE, JONES, KATZSCH, LAPP, MARTINI, REINWEIN und STEIGERWALD.

- Stuttgart Georg Thieme 1930 — DOHAN F C and F D W LUKENS Endocrinology 175 (1942) — Experimental diabetes produced by the administration of glucose Endocrinology 42 244 (1948)
- ERKELEVTZ B Dtsch med Wschr 1933, 1911
- Arch exper Path u Pharmacol 123 181 (1934) 131 80 (1938) — GRAFE E Diskussionen vortr auf der 40 Tagg der Dtsch Ges für Inn Med Verh S 8 1934 — Bemerkungen zu dem Merkblatt über die Behandlung Zuckerkranker herausgeg vom Deutschen Insulin Komitee bearbeitet von Prof Dr F BERTRAM Hamburg Dtsch med Wschr 1940 13 — Probleme der heutigen Diabetestherapie (Referat) Münch med Wschr 1930 Nr 56
- HETENI G Act med Budapest Suppl I 6 61 (1934)
- KATSCU G Gegenwärtige Therapie der Zuckerkrankheit Med Klin 194 70 — KATSCU J Klin Wschr 1936 19-0 333 (Pferat)
- LAUTITZ M Ther Gegenw 1930
- MARK E Zur Diabetestherapie Dtsch med Wschr 1930 1433 — MARKS H P and F G LORV J of Endocrin I 470 (1939)
- PERWEIN H Neueste Behandlung des Diabetes mellitus Vorträge aus der praktischen Medizin H 19 Stuttgart Ferdinand Enke 1946 — Lehrbuch der inneren Medizin herausgeg von H DENNIG Bd I S 481 Stuttgart Georg Thieme 1930 3 Aufl ebenda S 440 (1934) — PICKETTS H Basic principles in the therapy of diabetes Ann Int Med. I 1181 (1932)
- STENUDT P Klin Wschr 1930 1969 — SOSKIN and LEVINE Carbohydrat metabolism Chicago Univ Press 1946 — STENDER u LEMSER Münch med Wschr 1940 163

β) Die diätetische Therapie des Diabetes mellitus

Wie schon oben erwähnt ist auch heute in der Insulinära diese alte und früher einzige Behandlungsmethode nicht zu entbehren und bildet in z T etwas abgeänderter Art nach wie vor das Puckgrat jeder Diabetestherapie. In den im oben definierten Sinne leichten Fällen führt sie allein schon zum Ziele

#### aa) Allgemeine Richtlinien

Die diätetische Behandlung hat nacheinander zwei verschiedene Aufgaben zu erfüllen eine initiale transitorische und eine dauernde. Die erstere besteht in der Beseitigung der wichtigsten objektiven Krankheitszeichen insbesondere der Zucker und Acetonkörperausscheidung sowie erhöhten Blutzuckers und in der schrittweisen Feststellung der Zuckertoleranz bei einer minimal für die jeweiligen Lebenserfordernisse ausreichenden Ernährung. Sie liegt ganz in den Händen des Arztes der oft täglich neue Anordnungen treffen muß. Bei der Dauerbehandlung ist der Kranke im wesentlichen auf sich selbst gestellt und dem Arzte fällt im allgemeinen nur die Aufgabe der Kontrolle und Überwachung erst der Neueinstellung zu. Das Wesen dieses Teiles der Therapie ist die gewissenhafte Durchführung der am Ende des ersten Behandlungsabschnittes auf Grund der Einstellung als optimal erkannten Ernährungsvorschriften.

Während die initiale Behandlung je nach der Lage des Einzelfalles sehr verschiedenartig ist und fast von Tag zu Tag wechselt und somit jedes starre Schematismus spottet muß die Dauerkost in einen bestimmten Rahmen eingespannt sein. Dieser ist gegeben durch die minimalen wenn möglich optimalen Anforderungen der Ernährung hinsichtlich Menge und Art der dazuzureichenden Kost. Der Bedarf des Organismus muß für die an ihn gestellten Ansprüche des Berufs usw quantitativ und qualitativ gedeckt werden. In leichten Fällen genügt dazu die Diät in allen anderen muß das Insulin mitwirken. Bezüglich der Anforderungen die an eine ausreichende Ernährung gestellt werden müssen sei auf die früheren Ausführungen verwiesen vor allem diejenigen über die Minimalmengen der einzelnen Nahrungsstoffe (S 142). Ausreichende Ernährung ist nicht gleichbedeutend mit normaler Nahrungszufuhr denn gerade die Nahrungsmittel die im Speisezettel des Gesunden die Hauptrollen spielen nämlich die Kohlenhydrate müssen beim Zuckerkranken naturgemäß mehr oder weniger stark

eingeschränkt werden. Die rationelle Diabetikerkost ist eine calorisch normale Kost aber mit vermindertem Gehalt an Kohlenhydraten und z. T. auch an Eiweiß. Die Menge dieser beiden Nährstoffe darf aber eine gewisse untere Grenze nicht unterschreiten, es sei denn, daß es sich um fettsuchtige Zuckerkrankheiten handelt.

Da der Calorienbedarf des Zuckerkranken gegenüber der Norm im allgemeinen nicht verändert ist, so gelten für seine Bestimmung die gleichen Gesichtspunkte wie für den Gesunden. Aus den Tabellen von HARRIS u. BENEDICT, die sich im Anhang dieses Buches befinden, läßt sich für jeden Menschen je nach Geschlecht, Alter, Gewicht und Körperlänge der Minimalbedarf genau angeben. Für die Steigerung durch die Ernährung kommt ein Zuschlag von ca. 15–20% hinzu. Der Hauptzuschlag betrifft die Erfordernisse für die Muskeltätigkeit, die je nach Alter, Temperament, Beruf, Liebhabelei und Leben geübtheiten wechseln zwischen 20–100%. Der Praktiker wird im allgemeinen ohne Schaden für den Kranken auf diese komplizierte und doch nie ganz exakte Berechnung des Caloriengehaltes der Dauerkost verzichten und lediglich nach dem Gewichte sich orientieren, sofern es nicht zu sehr nach oben oder unten abweicht. Dabei gelten als Richtzahlen 20–25 Cal pro kg für einen bettlägerigen Kranken, 25–30 für einen im Zimmer sich aufhaltenden, 30–35 für einen Berufsarbeiter mit mäßiger Motilität und vorwiegend geistiger Arbeit, 40–50 und mehr für einen Schwerarbeiter. Soll die Diät gleichzeitig Korrekturen für abnorme Ernährungszustände (Magerkeit oder Fettsucht) bringen, so sind Modifikationen nach den früher besprochenen Gesichtspunkten vorzunehmen. Bei Kranken mit normalem Gewichte sollte Unterernährung wie Überernährung in gleicher Weise vermieden werden. Glücklicherweise sind die Zeiten vorbei, in denen Zuckerkranken um ihren Kohlenhydrathaushalt zu entlasten sich einer mehr oder weniger starken Unterernährung unterwerfen mußten, für die ALLEN ein besonders rigoroses Regime aufstellte und durchführte — und auch das galt nur für die schweren Fälle. Noch ungünstiger ist aber, sofern nicht ganz besondere Zwecke verfolgt werden, eine chronische Überernährung, da sie wie früher schon erwähnt eine vermehrte Belastung des Inselapparates bedeutet. BOUCHARDAT'S Forderung *mangez le moins possible* u. NAUNYNS oberstes Gebot bei der diätetischen Behandlung (Maßigkeit im ganzen) sind auch heute noch durchaus maßgebend. In diesem Punkte besteht Einigkeit bei allen Diabetestherapeuten. Selbst da, wo eine Überernährung wegen abnormer Magerkeit oder aus sonstigen Gründen sich als notwendig erweist, sollte sie niemals rasch, sondern nur allmählich mit kleinen Nahrungsüberschüssen einhergehen.

Der Kohlenhydratgehalt der Dauerkost ist im einzelnen hinsichtlich Art und Menge von der Stoffwechsellaage abhängig. Die Toleranz darf aber einen bestimmten Maximalwert nicht unterschreiten, sonst ist der Kranke nicht mehr als leicht zu betrachten, sondern muß der Insulinbehandlung zugeführt werden. Nach ZELLEF müssen mindestens 10% der Gesamtcalorien durch Kohlenhydrate gedeckt sein; anderenfalls kommt es zur Acidose. Amerikanische Physiologen und Kliniker wie SHAFFER, WILDER, WINTER u. a. die sich eingehend mit dieser Frage beschäftigt haben und die auch beim Gesunden individuell sehr verschiedene große Neigung zu Acidose mitberücksichtigen, verlangen, daß auf 1 g Acetonkörperbildner d. h. vor allem Fettsäuren mindestens 1 g Kohlenhydrat in der Nahrung entfällt.

SHAFFER hat zur Berechnung des Kohlenhydratbedarfs im Einzelfalle folgende empirische Formel angegeben, welche auf der Calorienproduktion und dem Ei-

$$\text{Kohlenhydratbedarf} = \frac{\text{Gesamtcalorien} \cdot 1 \text{ Std.}}{50}$$

weißumsatz als bekannten Größen basiert ist. Kohlenhydratbedarf =  $\frac{\text{Gesamtcalorien} \cdot 1 \text{ Std.}}{50}$   
 100 g N (Harn). Der Wert von N kann dabei auf 12–15 g N veranschlagt werden. einfacher ist es, den Eiweißgehalt der Nahrung durch 6,25 zu dividieren.





# Die diätetische Therapie des Diabetes mellitus

von PETRÉN) das Wort geredet Wenn die darauf aufgebaute PETRÉN Kur (vgl. S 751) auch in der initialen Behandlung manchmal Gutes leistet so kommt sie doch damals nicht durchsetzen können

Es ist etwas anderes ob man einige Wochen oder eventuell auch Monate den Eiweißumsatz auf ein Minimum herabdrückt oder ob das für viele Monate und Jahre geschieht was sich in praxi auch nur selten durchführen läßt Es bleibt eine eindrucksvolle Tatsache daß nach RUSSELLS vergleichend physiologischen Studien die tägliche durchschnittliche Eiweißzufuhr aller Völker bei 60 kg Gewicht etwa 86 g d h 12 ‰ des Caloriengehaltes der Nahrung beträgt Man sollte daher für die Dauerkost beim D m nicht wesentlich unter diese Menge herabgehen Auch hier muß man bedenken der minimal möglichen und der optimalen d h für den Lebensprozeß günstigsten und daher wissenschaftlichen Menge unterschieden werden Bei den Kohlenhydraten mögen die Zahlen manchmal nahe beieinander liegen für das Eiweiß gilt das aber nicht vor allem nicht wenn man unter Eiweiß nicht nur Fleisch versteht

Mit Recht empfehlen daher VORDEY u JOSLYN 10—15 g pro kg Soll gewicht und Tag für die Dauerkost Zahlen die heute allgemein akzeptiert sind MARSH NEWBURN u Mitarb raten bis 1/2 g herabzugehen In sehr leichten Fällen kann auch unbedenklich bis 10 g hinaufgegangen werden Stärkere Erhöhungen wie sie z B POROS u ADLERBERG empfehlen kommen wohl nur periodisch gleichzeitig mit erhöhten Insulingaben in Betracht

Ähnlich wie die Kohlenhydrate für den Diabetiker nicht einheitlich zu bewerten sind so gibt es auch für das Eiweiß Unterschiede Einerseits wie der keto gene Wirkung wesentlich günstiger als Fleisch Das ist schon lange bekannt und vor allem von FALTA (dort auch Lit.) stark betont und therapeutisch nutzbar gemacht worden Dabei wurde stillschweigend und als selbstverständlich angenommen daß tierisches Organfleisch ganz generell wie Fleisch sich verhalte Wie Untersuchungen der Würzburger Klinik gezeigt haben ist dieser Schluß aber nicht berechtigt Schon die Leber wirkt beim Diabetiker ganz anders und erst recht gilt das für die Milz Letztere wirkt als antiketogen und sogar manchmal als gesprochen blutzuckerherabsetzend (E MARSH) In welcher Form der Diabetiker das Eiweiß zu sich nimmt kann man heute in der Insulintherapie ruhig selbst überlassen In schweren Fällen erfolgt ja heute weder durch azimales Eiweiß gedeckt 70—80 des Eiweißbedarfes heute weder durch azimales Eiweiß gedeckt

Sind Calorienbedarf Eiweiß und Kohlenhydratgehalt festgelegt so ist damit die Fettmenge der Nahrung zugleich gegeben Gesamtcalorien — (Eiweiß + hh Calorien) Die früher sehr lebhaften Diskussionen über die Bedeutung des Fettes in der Diabetesbehandlung haben heute nur die Dauerkost angeht fast nur noch histor. e Bedeutung (vgl. E GRAFE) hervorgehoben daß das Fett ebenso das Hauptnahrungsmittel für den Diabetiker ist und daran ändert auch die Möglichkeit daß in ganz seltenen Fällen unter ganz besonderen Bedingungen vielleicht auch einmal Fett als Zuckerbildner nachgewiesen werden kann Der ersten Eigenschaft ist bei der Zusammensetzung der Kohlenhydratmenge bereits Rechnung getragen evtl kann auch bei dem Eiweißgehalt darauf Rücksicht genommen werden da FALTA u PETRÉN klar nachweisen daß weniger Fett das als seine Kombination mit Eiweiß bei empfindlichen Kranken zur Fettsäurebildung führt Natürlich muß bei prädiabetischen Patienten die Fettsäurebildung in Betracht werden dies sind aber Fälle die in dieser Stelle außer Betracht bleiben da hier stets die Insulintherapie

angezeigt ist Auch die Fälle in welchen die Deckung des Caloriendefizits mit Fett zur Aendose führt und eine Steigerung der Kohlenhydratzufuhr Glykosurie macht sind nicht mehr als leichte zu betrachten sondern müssen Insulin bekommen Da immer noch einzelne Autoren vor allem KATSCHEW u. BERTHOLD ihre Schüler im Fett den Schädling für den Zuckerkranken sehen muß auf diese Frage noch einmal näher eingegangen werden

C v. NOORDEN u. ISAAC DEWITSCH u. HASENHOFF (zit. bei DEWITSCH) haben verschiedene Beobachtungen beschrieben in denen große Fettmengen auf den Haushalt ungünstig wirkten indem Blutzucker und Insulinbedarf stiegen Andererseits sah aber DEWITSCH als er dieser Frage näher nachging daß bei seinen weiteren Untersuchungen selbst Variationen der Fettmenge zwischen 30 und 230 g Glykosurie und Insulinbedarf nicht änderten Die genannten Fälle sind also große Ausnahmen die nicht verallgemeinert werden dürfen und auch weder C v. NOORDEN noch DEWITSCH veranlaßt werden können nur bei gleichzeitig bestehender Fettsucht wo es selbstverständlich ist und bei Gegenregulationsstörungen rat DEWITSCH (Z) zu einer Fetttherapie auf etwa 50 g

Ich habe mich niemals von einem schädigenden Einfluß von Fett in Mengen von 100—150 g bei Schwerarbeitern sogar 200 g überzeugen können Auch neuere tierexperimentelle Untersuchungen sprechen übereinstimmend für die Unschädlichkeit ja sogar den Vorteil einer fettreichen Ernährung MAISON hat wohl als erster schon 1902 beschrieben daß bei pankreasdiabetischen Hunden große Mengen von emulgiertem Öl (200 g) die Zuckerausscheidung von 50—125 g auf 4 g herabdrücken und Gewichtsabnahme Polyphagie und Polyurie weitgehend beseitigen können ohne daß es zu vermehrter Ketonurie kommt HART CAMPBELL u. BEST (1940) fanden den Insulingehalt des Pankreas bei fettreicher Ernährung ebenso wie im Hunger außerordentlich niedrig während er bei fettreicher Kost mehrfach höher lag MARAS u. YOUNG konnten bei hypophysädiabetischen Tieren den Blutzucker zum Teil von 258 mg % auf 134 mg % herabsenken und den D m zur Aushaltung bringen KATSCHEW beruft sich zur Stütze seiner Auffassung von der Schädlichkeit des Fettes auf Versuche seiner Mitarbeiter KRAUS u. MÜLLER (Lit. bei KATSCHEW) die durch Injektion von verschiedenen Fettsäuren Ketonurie und diabetische Symptome bei nicht diabetischen Menschen hervorrufen konnten und ferner auf Beobachtungen von 2 indischen Autoren (NATH u. BRAHMACHARI) (Lit. bei KATSCHEW) die in langfristigen Versuchen mit täglicher Injektion von acetessigsäurem und  $\beta$ -oxybuttersäurem Natrium ein geschränktes Zuckertoleranz Glykosurie und Acetonurie erzeugen konnten Ich glaube nicht daß man aus so unphysiologischen Experimenten mit toxischer Wirkung irgendwelche Schlüsse hinsichtlich der Verhältnisse beim diabetischen Organismus ziehen darf

Die Diätetiker muß auch genügende Mengen von Vitaminen enthalten Vor allem die Vertreter der Naturheilkunde haben immer schon auf die große Bedeutung von Obst und Gemüse hingewiesen und SCHUTTEVIELM u. GROTE haben der Rohkost das Wort geredet Die manchmal recht günstige Wirkung besonders von Obst ist wahrscheinlich nicht so sehr auf den Vitamingehalt als auf die in ihnen enthaltenen für den Zuckerkranken günstigen Khs die Erweichbarkeit und vielleicht die alkalisierende Wirkung (SANDER u. DIEFEST) zurückzuführen Auch der Gehalt an Glucokinin (COLLIP) dürfte eine gewisse Rolle spielen Von den Vitaminen sind es vor allem B<sub>1</sub> und C die im intermediären Khs Stoffwechsel eine Rolle spielen (Naheres bei STEFF KÖHNEN SCHRODER und im theoretischen Teil dieser Darstellung — S. 632) Beim Vitamin C sind die Beziehungen nicht ganz geklärt Beim Vitamin B<sub>1</sub> besteht aber sicher ein gewisser Parallelismus

zwischen K<sub>h</sub> Umsatz und Vitaminbedarf Von einigen Autoren (KOLLER PFLEGER u SCHOLL OSHIMA u Mitarb BAPTELHEIMER DIENST u WILSON u a.) sind günstige Wirkungen von intravenösen C Injektionen besonders auf den Insulinbedarf beschrieben STEFF u Mitarb sowie andere stehen dem allerdings skeptisch gegenüber und als Behandlungsmethode kommt dieses Verfahren natürlich niemals in Betracht Hinsichtlich der günstigen tierexperimentellen Untersuchungen von MARTIN (unter THOMAS) und GOTTFLEBE sei auf S. 633 hingewiesen

Vitamin B soll bei intravenöser Injektion die Blutzuckerkurve von Zuckerkranken bei Belastungsuntersuchungen abflachen (STEFF u SCHOFER MARTIN) Ob noch andere Vitamine eine Rolle spielen wissen wir noch nicht Jedenfalls kommen sie therapeutisch vorläufig über den Rahmen der gewöhnlichen Zufuhr bei Normalen nicht in Betracht denn nichts spricht dafür daß der Bedarf an ihnen bei Zuckerkranken ohne Komplikationen höher ist als in der Norm

Der Bedarf an den wichtigsten Vitaminen ist nach den Empfehlungen des amerikanischen National Research Council nach der Revision von 1948 folgender

Vit mi	Minimum lb d f
A	5000 USP Einh
D	0—400
B <sub>1</sub>	10—18 m <sub>g</sub>
B <sub>2</sub>	15—9
C	7,

Der Optimalbedarf dürfte wohl vielfach höher liegen wobei Unterschiede zwischen Männern Frauen und Kindern bestehen

Zu den Vitaminen gehört auch im gew. Sinne das Cholin (Zusammenfassendes bei STEFF u Mitarb) dem basischen Bestandteil des Lecithins Es hat dadurch für den diabetischen Organismus eine erhöhte Bedeutung gewonnen als BEST u Mitarb SOSKIN CHAIKOFF u a. (Lit bei STEFF u Mitarb) fanden daß e bei pankreasdiabetischen Tieren die schließlich trotz Insulin tödliche Leberverfettung zu verhindern vermag McHENRY u PATTERSON führen diesen günstigen Effekt auf die lipotrophische Fähigkeit d. h. die Bildung der für den Fettransport notwendigen Phosphate zurück Außerdem ist Cholin ein Hauptspender von Methylgruppen In dieser Eigenschaft kann es durch Methionin Lipocain und Inositol ersetzt werden

Die therapeutische Bedeutung des Cholins für den Zuckerkranken auf die neuerdings JOSLIN aufmerksam machte ist bisher noch nicht genügend klargestellt Ich glaube nicht daß sie sehr erheblich ist

Die Was erzufuhr braucht beim Diabetiker im allgemeinen nicht besonders geregelt zu werden es sei denn daß Begleitkrankheiten wie Kreislauf oder Nierenleiden oder Komplikationen der Insulinbehandlung (Ödeme) besondere Vorschriften verlangen Das große Flüssigkeitsbedürfnis der nicht oder schlecht behandelten Diabetiker pflegt fast stets mit dem Verschwinden des Zuckers aus dem Harn nachzulassen und besteht nur selten als eine schlechte Angewohnheit weiter Die Salfrage ist bei unkomplizierten Zuckerkranken kein Problem da hier der Bedarf durch die gewöhnliche diätetische Kost genügend gedeckt ist Bei Kreislauf und Nierenkrankheiten sind natürlich Sonderregelungen notwendig

Von den Getränken bedarf der Alkohol einer Sonderbesprechung Er besitzt abgesehen von dem Werte eines begehrten anregenden Genußmittels für den Zuckerkranken drei große Vorteile er wird restlos verbrannt besitzt einen hohen Brennwert (pro l 7 Calorien) und wirkt häufig antiketogen Diese besonders günstigen Eigenschaften machten ihn früher in der Behandlung der schwersten

# Die Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels

angezeigt ist Auch die Fälle in welchen die Deckung des Caloriendefizits mit Fett zur Audo-e führt und eine Steigerung der Kohlenhydratzufuhr Glykosurie macht sind nicht mehr al leichte zu betrachten sondern müssen Insulin bekommen Da immer noch einzelne Autoren vor allem KATSCHEV u BESTER ihre Schüler im Fett den Schaden für den Zuckerkranken sehen muß auf diese Frage noch einmal näher eingegangen werden

C r NOORDEN u ISAAC DEFRICH u HASENOMM (zit bei DEFRICH) haben ver einzelne Beobachtungen beschrieben in denen große Fettmengen auf den Kh Hau halt ungünstig wirkten indem Blutzucker und Insulinbedarf stiegen In dererseits sah aber DEFRICH als er dieser Frage näher nachgug daß bei seinen weiteren Untersuchungen selbst Variationen der Fettmenge zwischen 30 und 230g Glykosurie und Insulinbedarf nicht anderten Die genannten Fälle und also große Ausnahmen die nicht verallgemeinert werden dürfen und auch weder C r NOORDEN noch DEFRICH veranlaßten vor dem Fett zu warnen Nur bei gleichzeitiger bestehender Fettsucht wo es selbstverständlich ist und bei Gegenregulationsstörungen rat DEFRICH (2) zu einer Fettreduktion auf etwa 50 g

Ich habe mich niemals von einem schädigenden Einfluß von Fett in Mengen von 100—150 g bei Schwerarbeitern (2) zu einer Fettreduktion auf etwa 50 g tierexperimentelle Untersuchungen sprechen übereinstimmend für die Unschädlichkeit ja sogar den Vorteil einer fettreichen Ernährung MAIGOW hat wohl als erster schon 1902 beschrieben daß bei pankreasdiabetischen Hunden große Mengen von emulgiertem Öl (200 g) die Zuckerauscheidung von 50—120 g auf 4 g herabdrücken und Gewicht-abnahme Poliphagie und Polurie weitgehend beheben können ohne daß es zu vermehrter Exkretion kommt HAIST CAMP BELL u BEST (1940) fanden den Inzuckerungsgehalt des Pankreas bei fettreicher Ernährung ebenso wie im Hunger außerordentlich niedrig während er bei Kh reiche Tieren den Blutzucker zum Teil von 250 mg % auf 134 mg % herabsenken und den D m zur Ausscheidung bringen KATSCHEV beruft sich zur Stütze seiner auf faugung von der Schädlichkeit des Fettes auf Versuche seiner Mitarbeiter KRA LCKENS u DORAN durch starke Fettfütterung sogar den Blutzucker normalisieren und den D m zur Ausscheidung bringen KATSCHEV beruft sich zur Stütze seiner auf sauren Ketoneurie und diabetische Symptome bei nicht diabetischen Menschen (NATH u BRAHMACHARI) (zit bei KATSCHEV) die in langfristigen Versuchen mit taglicher Injektion von acetoessigsäurem und  $\beta$ -oxybuttersäurem Latium ein gechränkte Zuckertoleranz Glykosurie und Acetoneurie erzeugen konnten Ich glaube nicht daß man aus so unphysiologischen Experimenten mit toxischer Wirkung irgendwelche Schlüsse hinsichtlich der Verhältnisse beim diabetischen Organismus ziehen darf

Die Diabetikerkost muß auch genügende Mengen von Vitaminen enthalten Vor allem die Vertreter der Naturheilkunde haben immer schon auf die große Bedeutung von Obst und Gemüse hingewiesen und SCHITTENHELM u GROSS haben der Rohkost das Wort geredet Die manchmal recht günstige Wirkung besonders von Obst ist wahrscheinlich nicht so sehr auf den Vitamingehalt als auf die in ihnen enthaltenen Zuckerkranken günstigen Kh s die Eiweißarmut und vielleicht die alkalisierende Wirkung (SANDER u DIEBST) zurückzuführen Auch der Gehalt an Glucosaminen (COLLINS) dürfte eine gewisse Rolle spielen Von den Vitaminen sind es vor allem B<sub>1</sub> und C die im intermediären Kh Stoffwechsel eine Rolle spielen (Vahres bei STREFF KUCHAU SCHRODER und im theoretischen Teil dieser Darstellung — S 632) Beim Vitamin C sind die Beziehungen nicht ganz geklärt Beim Vitamin B<sub>1</sub> besteht aber sicher ein gewisser Parallelismus

zwischen Ah Umsatz und Vitaminbedarf von einigen Autoren (KOLLE, PFLEGER u. SCHOLL, OHNHA u. Vitarb BARTELHEIMER, DIEBST u. WILSON u. a.) sind günstige Wirkungen von intravenösen C Injektionen besonders auf den Insulinbedarf beschrieben. STEFF u. Vitarb sowie andere stehen dem allerdings skeptisch gegenüber und als Behandlungsmethode kommt dieses Verfahren natürlich niemals in Betracht. Hinsichtlich der günstigen tierexperimentellen Untersuchungen von VARTY (unter THOMAS) und GOTZLEB sei auf S. 633 hingewiesen. Vitamin B soll bei intravenöser Injektion die Blutzuckerkurve von Zuckerkranken bei Belastungsuntersuchungen abflachen (STEFF u. SCHRODER, MARTIN) – noch andere Vitamine für Polle spielen wissen wir noch nicht. Jedenfalls kommen sie therapeutisch vorwiegend über den Rahmen der gewöhnlichen Zufuhr bei Normalen nicht in Betracht, denn nichts spricht dafür, daß der Bedarf an ihnen bei Zuckerkranken ohne Komplikationen höher ist als in der Norm. Der Bedarf an den wichtigsten Vitaminen ist nach den Empfehlungen des amerikanischen National Research Council nach der Revision von 1948 folgender:

Vit. ml	Minimalbedarf
A	5000 USP Einh.
D	0–400
B <sub>1</sub>	1–18 mg
B <sub>2</sub>	1–2
C	1

Der Optimalbedarf dürfte wohl vielfach höher liegen, wobei Unterschiede zwischen Männern, Frauen und Kindern bestehen.

Zu den Vitaminen gehört auch im gewis. Sinne das Cholin (Zusammenfassendes bei STEFF u. Vitarb) dem basischen Bestandteil des Lecithins. Es hat dadurch für den diabetischen Organismus eine erhöhte Bedeutung gewonnen, als BEST u. Vitarb SOSKOV (MAKOFF u. a. (Lit. bei STEFF u. Vitarb)) fanden, daß es bei pankreasdiabetischen Tieren die schließliche trotz Insulin tödliche Leberverfettung zu verhindern vermag. VCHENY u. PATRISOV führen die günstigen Effekte auf die lipotropische Fähigkeit d. h. die Bildung der für den Fetttransport notwendigen Iphosphatide zurück. Außerdem ist Cholin ein Hauptspender von Methylgruppen. In dieser Eigenschaft kann es durch Methionin, Lipocain und Inositol ersetzt werden.

Die therapeutische Bedeutung des Cholins für den Zuckerkranken auf die neuerdings JOLLY aufmerksam machte, ist bisher noch nicht genügend klargestellt. Ich glaube nicht, daß es sehr erheblich ist.

Die Wasserzufuhr braucht beim Diabetiker im allgemeinen nicht, besonders geregelt zu werden, es sei denn, daß Begleitkrankheiten wie Kreislauf oder Nierenleiden oder Komplikationen der Insulinbehandlung (Ödeme) beondere Vorsicht verlangen. Das große Flüssigkeitsbedürfnis der nicht oder schlecht behandelten Diabetiker pflegt fast stets mit dem Verschwinden des Zuckers aus dem Harn nachzulassen und besteht nur selten als eine schlechte Angewohnheit weiter. Die Frage ist bei unkomplizierten Zuckerkranken kein Problem, da hier der Bedarf durch die gewöhnliche diabetische Kost genügend gedeckt ist. Bei Kreislauf- und Nierenkrankheiten und natürlich Sonderregelungen notwendig. Er benutzt von den Gefährten den bedarf der Alkohol anregenden Genussmittel für den abgeschen von den Werten eines begehrten antiketogen. Diese besonders Zuckerkranken drei große Vorteile: er wird restlos verbrannt, besitzt einen hohen Brennwert (pro 1 g 7 Calorien) und wirkt häufig antiketogen. Diese besonders günstigen Eigenschaften machten ihn früher in der Behandlung der schwersten

## Die Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels

angezeigt ist Auch die Fälle in welchen die Deckung des Caloriedefizits mit Fett zur Acidose führt und eine Steigerung der Kohlenhydratzufuhr Glykose macht sind nicht mehr als leichte zu betrachten sondern müssen Insulin be kommen Da immer noch einzelne Autoren vor allem KATSCN u BERTRAM und ihre Schüler im Fett den Schädling für den Zuckerkranken sehen müssen Insulin be Frage noch einmal näher eingegangen werden

C v NOORDEY u ISAAC DERISCN u HASRVOHNZ (zit bei DERISCN) haben ver einzelte Beobachtungen beschrieben in denen große Fettmengen auf den Ki Hausalt ungünstig wirkten indem Blutzucker und Insulinbedarf stiegen An erseits sah aber DERISCN als er dieser Frage näher nachging daß bei seinen ren Untersuchungen selbst Variationen der Fettmenge zwischen 30 und 30g tykosurie und Insulinbedarf nicht änderten Die genannten Fälle sind also große Ausnahmen die nicht verallgemeinert werden dürfen und auch weder C v NOORDEY noch DERISCN veranlaßten vor dem Fett zu warnen Nur bei gleichzeitig be stehender Fettsucht wo es selbstverständlich ist und bei Gegenregulations storungen rat DERISCN (Z) zu einer Fettreduktion auf etwa 50 g

Ich habe mich niemals von einem schädigenden Einfluß von Fett im Mengen von 100—150 g bei Schwerarbeitern sogar 200 g überzeugen können Auch neue tierexperimentelle Untersuchungen sprechen übereinstimmend für die Unscha lichkeit ja sogar den Vorteil einer fettreichen Ernährung MAICOV hat wohl a erster schon 1902 beschrieben daß bei pankreasdiabetischen Hunden große Mengen von emulgiertem Öl (200 g) die Zuckerausscheidung von 50—125 g auf 4 g herabdrücken und Gewichtsabnahme Polyphagie und Polyurie weitgehend beseitigen können ohne daß es zu vermehrter Ketonurie kommt HAST CAR BELL u BEST (1940) fanden den Insulingehalt des Pankreas bei fettreicher Er nahrung ebenso wie im Hunger außerordentlich niedrig während er bei hh reicher Kost mehrfach höher lag MARAS u YOUNG konnten bei hypopharydiabetischen Tieren den Blutzucker zum Teil von 258 mg % auf 134 mg % herabsetzen und LUKENS u DONALD durch starke Fettsfütterung sogar den Blutzucker normal wer den und den D m zur Ausscheidung bringen KATSCN beruft sich zur Stütze seiner Auf fassung von der Schädlichkeit des Fettes auf Versuche von Mitarbeiter KAT SICK u MULLER (Lit bei KATSCN) die durch Injektion von verschiedenen Fett sauren Ketonurie und diabetische Symptome bei nicht diabetischen Men schen hervorriefen konnten und ferner auf Beobachtungen von 2 indischen Autoren (VATH u BRAHMACHARI) (Lit bei KATSCN) die in langfristigen Versuchen mit taglicher Injektion von acetoessigsäurem und 2-oxybuttersäurem Natrium ein geschränkte Zuckertoleranz Glykoseurie und Acetonurie erzeugen konnten Ich glaube nicht daß man aus so unphysiologischen Experimenten mit toxischer Wir kung irgendwelche Schlüsse hinsichtlich der Verhältnisse beim diabetischen Di abetiker ziehen darf

Die Diabetikerkost muß auch genügend Mengen von Vitaminen enthalten Vor allem die Vertreter der Naturheilkunde haben immer schon auf die große Bedeu tung von Obst und Gemüse hingewiesen und SCHITTENHELM u GROSS haben der Rohkost das Wort geredet Die manchmal recht günstige Wirkung besond er von Obst ist wahrscheinlich nicht so sehr auf den Vitamingehalt als auf die in ihnen enthaltenen für den Zuckerkranken günstigen Khs Die Eiweißarmut und vielleicht die alkalisierende Wirkung (SAYDER u DIEBST) zuruckzuführen Auch der Gehalt an Glucokinin (COLLIP) dürfte eine gewisse Rolle spielen

Von den Vitaminen sind es vor allem B<sub>1</sub> und C die im intermediären Khs Stoff wechsel eine Rolle spielen (Naheres bei STEFF KORNHAUS SCHRODER und im theore tischen Teil dieser Darstellung — S 632) Beim Vitamin C sind die Beziehungen nicht ganz geklärt Beim Vitamin B<sub>1</sub> besteht aber sicher ein gewisser Parallelismus

Tabelle 90 Kohlenhydratgehalt der wichtigsten kohlenhydrathaltigen Nahrungsmittel  
bezogen auf 100 g Weißbrot = etwa 10 g KH

Äquivalenztabelle			
1 Stoff mit geringem Kohlenhydratgehalt			
100 g Weißbrot (= etwa 10 g Kohlenhydrat) entsprechen			
Weißbohnen		Apfelsine (10—12)	100—100 g
Erbse	getrocknet	Ananas (8—10)	100—100 g
Linsen	(4—6)	Melone (8)	100 g
Erbsen frisch grün (10—12)	100—100 g	Waldbeeren	200—300 g
Schnittbohnen (6)	00—40 g	Wilde Himbeeren	
Salatbohnen jung grün	50 g	Brombeeren	
Puffbohnen (16)		Hendelbeeren	
Karotten (8)	150 g	Preiselbeeren (4)	300—600 g
Weißer Kohlrabi (7)	170 g	Johannisbeeren (7—9)	133—100 g
Große gelbe Pflaume (10)	100 g	Stachelbeeren reif (6—8)	150—200 g
Teltower Pflaume		Stachelbeeren unreif (?)	600 g
Schwarzwurzel (12—15)	80—100 g	Gartenhimbeeren (6)	200 g
Kohlrabi jung (4)	300 g	Vollmilch (40)	8 g
Topinambur (15 Inulin)	80 g	Süßer Rahm (3)	400—600 g
Sellerieknollen (10—12)	100—100 g	Saure Milch (4)	300 g
Äpfel	(8—12)	Bayrische Biere (4 5—6)	1—300 g
Birnen		Naturreine Weine (0 1—0 2)	
Pflaumen (10)	120 g	Deutscher und französischer	
Kirschen süß (10—14)	85—100 g	bekannt trocken (0)	
Kirschen sauer (10—12)	100—100 g	Branntweine (0 0)	
Bananen (16—24)	50—50 g		
2 Kohlenhydratreiche Stoffe			
Sojabohne (9)	300 g	Pumpernickel (48)	50 g
Kakao (30)	400 g	Kommissbrot (20)	30 g
Mehl von Weizen Roggen (erste)		Roggenbrot	60 g
Buchweizen Malz Gerstkorn (70)	170 g	Grahambrot (20)	
Mehl von Hafer	180 g	Simonsbrot	
Mehl von Erbsen Linsen Bohnen (50)	200 g	Erbsen (50) andere Nüsse und Mandeln bis (100) g KH	
Stärke (etwa 80)	145 g	Friedrichsdorfer Zwieback (0)	170 g
Reis (50)	150 g	Luftbrotchen (Dr. Theinhardt) (20)	490 g
Gerste (70)	100 g	Kartoffeln Sommer (16—18)	660—750 g
Hafer (50)	180 g	Kartoffeln Winter (0)	600 g
Kastanienmehl (10)	160 g		
Bananenmehl (6)	180 g		

\* Eingeklammerte Zahlen geben den Prozentgehalt an Kohlenhydraten wieder

Tabelle 91 Kohlenhydratgehalt von Gemüsen

I	II	III	IV
1—3 kg	3—5 kg	10 kg	15 kg
Kopfsalat	Tomaten	Stangenbohnen	Grüne Erbsen
Gurken	Sprossenkohl	Porree	Artischocken
Spinat	Kresse	Kohlrabi	
Spargel	Blumenkohl	Schoten	
Rhabarber	Eierpflanze	Karotten	
Enzian	Grünkohl	Zwiebel	
Sauerampfer	Radischen	Grüne Erbsen	
Sauerkraut	Lauch	(sehr junge)	
Marjolein	Stangensprossen		
Lowenzahn	Bohnen		
Sellerie	Spargelkohl		
Schwamm	Frühlingsart		
Feldsalat	Schnecken		
	Wassersalat		
	Rotkohl		
	Frische Pilze		



# Die Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels

Diabetesfälle nahezu unentbehrlich selbst in hochprozentiger Form. Seit der Verwendung des Insulins hat der Alkohol diese Sonderstellung verloren und die Alkoholfrage ist beim Diabetiker heute die gleiche wie beim Gesunden und Kranken anderer Art geworden. Die individuelle Stellungnahme des Arztes Libereien und Lebensgewohnheiten des Kranken werden den Ausschlag geben. Ich persönlich habe keine Bedenken, Kranken die danach verlangen und sonst keine Kontraindikationen bieten, täglich eine halbe Flasche eines leichteren naturreinen, nicht gezuckerten Weines zu gestatten. Da mehr oder weniger große Diäten schrankungen auf anderen Gebieten sehr oft nicht umgehen lassen sollte man dem Kranken in dieser Frage entgegenkommen. sehr oft auch aus psychischen Gründen. Hinsichtlich des Bieres liegt die Frage anders, da die meisten Biere 4-5% Kohlenhydrate vor allem in Form von Malz enthalten. Exportbiere und besonders zubereitete Arten sogar erheblich mehr. Der Diabetiker darf natürlich auch Bier trinken, aber sein Gehalt muß bei der Zumessung der Gesamtkohlenhydrate berücksichtigt werden.

Die Bestrebungen verschiedener Brauereien ein malzfreies Bier zu liefern haben nach unseren bisherigen Erfahrungen noch nicht zu einem ganz erwanderten wohl schmeckenden Getränk geführt. In den Kriegs- und Nachkriegsjahren sind die diesbezüglichen Beimischungen verständlicherweise eingestellt.

Ich verziehe ausdrücklich auf die Wiedergabe von sehr detaillierten Nahrungsmitteltabellen aus denen Caloriengehalt, Kohlenhydrat und Eiweißgehalt der einzelnen Nahrungsbestandteile ersichtlich ist, da jeder Arzt der Zuckerkrankheit behandelt eine solche besitzen muß. mindestens diejenige von SCHWENKEBECHER auf die Nahrungsmittel Durchschnittstabelle auf Grund der Angaben des Statistischen Reichsamtes und Reichsgesundheitsamtes (1943) auf S 145 und die Statist. Tabellen von H. GLATZEL S 147 verwiesen.

Ich begnüge mich damit lediglich drei Tabellen zum Abdruck zu bringen. Tab 00 aus der der Äquivalenzwert an Kohlenhydraten der wichtigsten Nahrungsmittel im Vergleich zum Brot bezeichnet ist, ferner Tab 91 in der die wichtigsten Gemüsearten geordnet nach ihrem Prozentgehalt an Kohlenhydraten zusammengestellt sind, ferner Tab 92 mit den entsprechenden Angaben für die wichtigsten Obstarten. Alle aufgeführten Zahlen schwanken je nach Analysen außerordentlich stark und geben nur ungefähre Anhaltspunkte. Ob sie zutreffend sind, muß in jedem Einzelfall besonders geprüft werden.

Solche oder ähnliche Tabellen, die auch in die Hand des Kranken gehören, er mögen es dem Arzt und Patienten sich rasch über den Kohlenhydratgehalt der von ihm beehrten Speisen im Verhältnis zum Brot zu orientieren. Das Brot wird nach dem Vorgang von C. v. NOORDEY in Deutschland und Österreich meist als das wichtigste und beliebteste Kohlenhydrat der Nahrung zur Bezugs einheit gewählt. Es enthält (vgl. die Durchschnittstabelle auf S 145) im Durchschnitt 10g Kohlenhydrate. Eine solche Gleichwertigkeitstabelle darf aber was die Berechnung vereinfacht. Als ob qualitativ zwischen Kohlenhydrat und Kohlenhydrat kein Unterschied besteht. Wie die in den einzelnen Nahrungsmitteln enthaltenen Kohlenhydrate chemisch sehr verschiedenartig sind, so wechselt erst recht ihre biologische Wertigkeit. Die Tabelle gibt aus Gründen der Einfachheit nur den Gesamtkohlenhydratgehalt an und sagt nichts über Art und Menge der Einzelformen. Am richtigsten wäre natürlich eine biologische Äquivalenzstabelle, aber leider besitzen wir noch keine umfassende in Deutschland da ihre Aufstellung, außerordentlich mühsam ist. Berichtenwerte Ansatz in dieser Richtung liegen von WAGNER u. WAFKANY vor, welche als Testobjekt für die biologische Wertigkeit Höhe und Verlauf der Blutzuckerkurve nach Aufnahme der einzelnen

Nach MORI u. SEIKICHI beeinflussen Gemüse unter 5% (besonders Tomaten und Spinat) den Blutzucker fast gar nicht können sogar eine Reishyperglykämie herabsetzen. Am ungünstigsten sind nach MOSKOWITZ die Erbsen.

Die beiden Tab 93 u. 94 sind nur der Anfang einer systematischen Wertigkeitsprüfung. Sie muß auf eine sehr breite Basis gestellt werden um praktisch nutzbar zu sein. Vorläufig bleibt nichts anderes übrig als beim jeweiligen Kranken die von ihm gewünschte Nahrung auszuprobieren und das ist wohl auch stets der beste Weg.

Tabelle 94 Biologische Auswertung von Gemüse bei Diabetikern  
(nach WAGNER u. WARKANY)

Nahrungsmittel	Ab- solut %	Absolut in g	Vergleich mit Fett Öl	Kohl- hydrate tot (p. cent A. B. W.)	Höhe d. Blutzucker	Höhe d. Kohl- hydrate in mm
	g	g	g	g	mm	mm
Semmel	10	—	—	90	71	71
Semmel	0	—	—	90	57	57
Semmel	90	—	34 B	90	66	66
Semmel	10	—	—	90	38	76
Traubenzucker	12	0	—	100	48	48
Rohrzucker	1	90	—	100	57	57
Apfel	80	90	—	97	48	48
Spinat	400	10	94 F	43	36	36
Rosenkohl	318	10	11 B	59	41	41
Weißkraut	88	90	72 F	59	18	18
Butterkohl	90	20	68 B	64	0	10
Kopfsalat	334	10	10 Öl	49	0	10
Schnittbohnen	218	0	93 B	63	20	10
Gurke frisch	316	10	5 Öl	64	30	60
Tomaten frisch	116	10	35 Öl	77	1	54
Champignon frisch	106	10	14 B	40	33	66
Kartoffeln	60	0	10 B	90	81	81
Mohrruben	138	0	10 F	80	15	20
Kohlruben	100	10	roh ge- gessen	81	35	70

Es lassen sich fünf Gruppen von kohlenhydrathaltigen Nahrungsmitteln für den Diabetiker unterscheiden, so daß wie auf der Tab 97 dafür getrennte Angaben zu machen sind: 1. Brot bzw. Zucker und Mehl 2. Milch 3. Kartoffeln 4. Gemüse und 5. Obst. Zur Not können der Einfachheit halber die Gruppen 1—3 auch in eine zusammengezogen werden, doch zeigt die Erfahrung, daß auch innerhalb dieser Gruppen bei manchen Kranken 1 g chemisch bestimmter Kohlenhydrate nicht die gleiche biologische Wertigkeit besitzt. Bei der Durchsicht der verschiedenen Brotarten ist ersichtlich, daß ganz entgegen einer bei Patienten und leider zum Teil auch bei Ärzten weit verbreiteten verhängnisvollen Meinung die groben Brotarten vor allem das Graumbrot annähernd den gleichen Kohlengehalt haben wie Weißbrot. Ihr Vorteil besteht nur darin, daß sie langsamer und weniger vollständig im Darm aufgespalten werden und daher in der Zerteiltheit den Kohlenstoffwechsel weniger belasten als Semmel oder Zucker.

Die Gemüse und Obstarten erhalten dadurch eine Sonderstellung, daß hier neben den gewöhnlichen Mono- und Polysacchariden noch zahlreiche Kohlenhydrat-ähnliche Stoffe wie Pentosane, Lignine, Pektinstoffe, Inulin usw. vorhanden sind und daß die Körper sehr oft von sehr festen zum Teil schwer oder gar nicht verdaulichen Gerüstsubstanzen (z. B. Cellulose) umgeben und eingehüllt sind, so

# Die Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels

Tabelle 92 Kohlenhydratgehalt von Obst

Gruppe I 5 kg	Gruppe II 10 kg	Gruppe III 15 kg	Gruppe IV 0% kg u. m. hr
Reife Oliven (20% Fett) Nusse Citronen Preiselbeeren Rhabarber Himbeeren	Trauben Erdbeeren Aprikosen Pflirsche Ananas Brombeeren Stachelbeeren Apfelsinen Zwetschen	Johannisbeeren Birn Apfel Heidelbeeren Blaubeeren Kirschen Pflaumen (gekocht)	Bananen Feigen (getrocknet)

Nahrungsmittel bei Kindern wählten Hinsichtlich der Obstarten liegen englische Analysenreihen vor die LAWRENCE auf Veranlassung der Medical Research Council (Sir W. FLETCHER) anstellte. PIRQUET u. WAOER bringen in ihrem Buch über die Ernährung des Diabetikers das von ihnen bei Kindern gesammelte Zahlenmaterial. Tab. 94 zeigt die wichtigsten Daten. Die bisherigen Feststellungen zeigen, was auch schon früher bekannt war, daß Traubenzucker und Rohrzucker sich genau so verhalten wie gleiche Mengen von Weißbrot, so daß die besondere Scheu vor Zucker keine volle Berechtigung mehr hat.

Ferner läßt sich den Tabellen entnehmen, daß Weißkraut, Butterkohl, Kopfsalat und Schnittbohnen auf Grund der chemischen Analyse Zahlen zu hoch Champignons und andere frische Pilze und vor allem Kartoffeln zu niedrig bewertet werden. Der rein chemische Vergleich vermag auch der Verdaulichkeit der raschen oder langsamen bzw. der totalen oder partiellen Aufspaltung und Resorption die zum Teil von rein physikalischen Faktoren abhängt in keiner Weise Rechnung zu tragen. Bei der biologischen Auswertung spielen natürlich auch individuelle Faktoren eine große Rolle.

Eine ähnliche Wertigkeitstabelle für Obst bei Erwachsenen hat ATHANASIADIS auf meine Veranlassung auf Grund eines sehr großen Untersuchungs materials meiner früheren Klinik aufgestellt (vgl. Tab. 93).

Tabelle 93 Der Gehalt der verschiedenen Obstsorten an verwertbaren Kohlenhydraten bei biologischer Prüfung

I (am geringsten) erlaubt etwa 1/4 einfache Menge	Gruppe I F 0 bis 5 g/h	Gruppe II F 5 bis 10 g/h	Gruppe III F 10 bis 15 g/h	Gruppe IV F 15 bis 20 g/h	Gruppe V F 20 bis 25 g/h
II (mittelmäßig) erlaubt einfache Menge	Apfel (gekocht) Brombeeren	Haselnüsse Mandeln Pflirsche (roh)	Erdnüsse Pecanennüsse (roh)	Trauben Pflaumen (gekocht)	Birnen
III (wenig günstig) erlaubt etwa halbe Menge	roh Erdbeeren Heidelbeeren Aprikosen gekocht Reineclaude Himbeeren Johannisbeeren (gekocht) Aprikosen Zwetschen	Birnen Apfel (roh) Kirschen (gekocht)	Aprikosen (getrocknet) Ananas	Pflirsche (getrocknet gekocht)	Feigen (getrocknet gekocht)

C v NOORDEN u LAMPÉ haben zuerst über günstige Erfahrungen bei Zuckerkranken berichtet. Auf Anregung von BECKER u SCHELLOFF sind später von der Konservenfabrik Helvetia in Groß Gerau und den Hammerbrotwerken in Wien geeignete Sojapraparate hergestellt worden.

Im ganzen haben alle diese Ersatzbäckwaren heute in der Insulinära nur noch untergeordnete Bedeutung, da sie aus wirtschaftlichen und Geschmackgründen immer nur für einen kleinen Patientenkreis in Betracht kommen.

### *ββ) Die Durchführung der diätetischen Behandlung im einzelnen bei leichten Fällen (ohne Insulin)*

Bei der Schilderung des Ganges der Behandlung in *praxi* kann es sich natürlich nur darum handeln, eine unkomplizierte Durchschnittsform der Erkrankung als Muster zu nehmen, wenn auch die leitenden Gesichtspunkte generelle Bedeutung haben. Ich schildere das Vorgehen, wie es sich mir am meisten bewährt hat, ohne damit behaupten zu wollen, daß andere Verfahren nicht das gleiche leisten.

Die diätetische Behandlung zerfällt in vier aneinander sich anschließende Abschnitte:

1 Die Beseitigung von Zucker und Acetonkörpern sowie die Senkung des Blutzuckers

2 Die Toleranzbestimmung und den Aufbau der Diät

3 Die Festsetzung und Ausprobierung der Dauerdiät

4 Die Durchführung der Dauerdiät

Die beiden ersten Abschnitte sind die schwierigsten und zugleich wichtigsten. Sofern es sich um besonders leichte Fälle und sehr zuverlässige Patienten handelt, und Ärzte die Zeit haben, täglich ihre Anordnungen zu machen und die notwendigen Untersuchungen durchzuführen, kann die Behandlung in diesen Abschnitten auch zu Hause durchgeführt werden. In allen anderen Fällen ist eine Aufnahme in ein Krankenhaus wünschenswert. Nach durchschnittlich 2—3 Wochen kann der Kranke zur Durchführung und Überwachung der Dauerdiät (4. Teil) wieder seinem Hausarzte übergeben werden.

Die erste Aufgabe bei einem neu in die Behandlung tretenden Diabetiker ist die Beseitigung des Zuckers bzw. einer eventuell vorhandenen Ketonurie. Sie ist um so dankbarer, je kürzer die Krankheit besteht und je weniger sie vorbehandelt ist. Die Diät des ersten Behandlungstages hat sich an Art und Menge der Nahrung der Vorgänge anzulehnen, auch wenn diese noch so unzuverlässig war. Es wäre ein Kunstfehler, aus dem Bestreben heraus, rasch und energisch voranzukommen, schon am ersten Tage rigorose Diätbeschränkungen vorzunehmen, d. h. Brot, Milch und Zucker ganz zu streichen oder auf ganz niedrige Mengen herabzusetzen. Manch Zuckerkranker hat solch forsches Vorgehen früher vor der Entdeckung des Insulins mit dem tödlichen Koma bezahlen müssen, aber auch heute darf man solche gefährlichen Zustände nicht heraufbeschwören. Daher muß in solchen Fällen der Kohlenhydratgehalt der Kost bei etwas erniedrigtem Calorien- und Eiweißgehalt (etwa 0,5 g pro Lg) langsam täglich um etwa 25—50 g abgebaut werden.

Hatte der Kranke vor Eintritt in die Behandlung keinerlei Diät eingehalten oder höchstens auf den Zucker verzichtet, so beginnt man am zweiten Behandlungstage am besten mit einer annähernd calorisch ausreichenden Kost mit einem Kohlenhydratgehalt von 50—60 g in Brot und Milch und etwa der gleichen Menge in Form von Gemüsen. War die Diät vorher schon stärker eingeschränkt und sind darüber zuverlässige Angaben zu erhalten, so kann auf die frühere Diät herabgegangen werden. Soweit nicht ganz besondere Verhältnisse vorliegen, sollte man um keine Zeit zu verlieren, nicht mit einer Steigerung gegenüber der Vorgediet beginnen.

daß die Resorption sich in die Länge zieht was die intermediäre Verwertung natürlich günstiger gestaltet

Wie die erforderlichen bzw. erlaubten Kohlenhydratmengen auf die einzelnen Gruppen verteilt werden hängt von der jeweiligen Toleranz einerseits den Nahrungsbedürfnissen den Liebhabereien und Geschmackserhaltungen der Kranken andererseits ab. Bei dem ausgesprochenen Brothunger fast aller Zuckerkranken wird man versuchen hier weitmöglichst entgegenzukommen und das Defizit mit Gemüse und eventuell Obstkohlenhydraten zu decken indem je nach Größe des hydratgehalt (vgl. Tab. 90) gewählt und empfohlen werden. In leichten Fällen und zum Teil sogar in mittelschweren genügt es wenn den Kranken nur für die ersten drei Gruppen gewisse quantitative Vorschriften gegeben werden und im übrigen hinsichtlich der Gemüse ohne Notwendigkeit der Wägung die 0,5%en Gemüsearten empfohlen werden. Für das Obst sind quantitative Angaben aller

Unter den Gemüsen müssen einzelne Wurzelgebilde wie Helianthus und Topinambur (Erdartischoke) gesondert besprochen werden da sie ein ihnen eigenartiges Kohlenhydrat das Inulin in hohem Prozentsatz (10—20%) enthalten. Inulin ist ein Polysaccharid der Fructose und wird wie die letztere Zuckerart zweifellos von den Diabetikern besser vertragen als die gewöhnlicher Zuckerart. Daher hat vor allem H. STRAUSS (cit. bei E. GRAFE) diese Gemüse ganz besonders empfohlen. Nach Untersuchungen von OKEY steigert es den respiratorischen Quotienten und wirkt nach CARPENTER u. ROOFT weit weniger auf Hyperglykämie und Glykosurie ab, die gleiche Menge in Kartoffeln längere Darreichung des an und für sich wohl schmeckenden Gemüses stoßt wegen des eigenartig weichen lichen Geschmacks bei den meisten Patienten auf Schwierigkeiten. Über die Verwendbarkeit des reinen Inulins als Mehl wechseln die Erfahrungen. Über die Verwendbarkeit des reinen Inulins als Mehl wechseln die Erfahrungen.

sehr zahlreich sind die Erfahrungen. Sie enthalten fast sämtlich viel Eiweiß und wenig Kohlenhydrate. Die Mehle verlieren bei Kohlenhydratgehalt unter 10% vielfach ihre Backfähigkeit. Unter den besonders kohlenhydratarmen (1—3%) Brotersatzgebäcken seien die Diabetikerbrotkrumen von Ch. Singer Basel sowie Huntley & Palmers genannt. Sie sind aber auf die Dauer nur mit starkem Aufstrich von Butter und Belag von Fleisch, Käse, Pasteten usw. verwendbar.

Je besser und brotähnlicher der Geschmack, um so größer meist der Gehalt an Kohlenhydraten. Im ganzen sollte man nur solche Backwaren empfehlen, die von erstklassigen Firmen wie z. B. Rademann Frankfurt und Theinhardt Cannstatt in Deutschland, den Hammerbrotwerken in Wien, von Huntley & Palmers Callard & Co. in England, von Lister Brothers in Amerika angefertigt sind und mit genauen von zuverlässigen Chemikern durchgeführten Analysen versehen sind.

Die Erfahrung hat gezeigt, daß auf die Dauer nur wenige Diabetiker wirklich kohlenhydratarmer Backwaren nehmen. Dasselbe gilt für die schwer schmackhaft herzustellenden sogenannten Luftbrote, die v. NOORDEY zuerst verwandte. Hier sind vor allem die in der Tabelle aufgenommenen Luftbrotbrötchen von Theinhardt sehr empfehlenswert. Immerhin enthalten auch sie noch 22—25% Kohlenhydrate. Bezüglich weiterer Angaben sei auf die großen Erfahrungen von v. NOORDEY u. ISAAC verwiesen sowie die wertvolle Zusammenstellung zum Teil neuer Analysen und neuer Präparate von STRUBER aus dem chemischen Institut des Hauptgesundheitsamtes der Stadt Berlin.

Zum Schluß seien noch die Sojabohne und die daraus hergestellten Präparate erwähnt. Die Sojabohne enthält nur 28% Kohlenhydrate, 33% Eiweiß und 17% Fett. Das Sojavollmehl 24,3% Kohlenhydrate, 42,5% Eiweiß, 19,9% Fett und 459 Cal.

C V NOOPDEN u LAMPÉ haben zuerst über günstige Erfahrungen bei Zuckerkranken berichtet. Auf Anregung von BECKER u SCHELLONG sind später von der Konservenfabrik Helvetia in Groß Gerau und den Hammerbrotwerken in Wien geeignete Sojapraparate hergestellt worden.

Im ganzen haben alle diese Ersatzbackwaren heute in der Insulinära nur noch untergeordnete Bedeutung, da sie aus wirtschaftlichen und Geschmackgründen immer nur für einen kleinen Patientenkreis in Betracht kommen.

### *ββ) Die Durchführung der diätetischen Behandlung im einzelnen bei leichten Fällen (ohne Insulin)*

Bei der Schilderung des Ganges der Behandlung in praxi kann es sich natürlich nur darum handeln, eine unkomplizierte Durchschnittsform der Erkrankung als Muster zu nehmen, wenn auch die leitenden Gesichtspunkte generelle Bedeutung haben. Ich schildere das Vorgehen, wie es sich mir am meisten bewährt hat, ohne damit behaupten zu wollen, daß andere Verfahren nicht das gleiche leisten.

Die diätetische Behandlung zerfällt in vier aneinander sich anschließende Abschnitte:

1 Die Beseitigung von Zucker und Acetonkörpern sowie die Senkung des Blutzuckers

2 Die Toleranzbestimmung und den Aufbau der Diät

3 Die Festsetzung und Ausprobierung der Dauerdiät

4 Die Durchführung der Dauerdiät

Die beiden ersten Abschnitte sind die schwierigsten und zugleich wichtigsten. Sofern es sich um besonders leichte Fälle und sehr zuverlässige Patienten handelt und Ärzte die Zeit haben, täglich ihre Anordnungen zu machen und die notwendigen Untersuchungen durchzuführen, kann die Behandlung in diesen Abschnitten auch zu Hause durchgeführt werden. In allen anderen Fällen ist eine Aufnahme in ein Krankenhaus wünschenswert. Nach durchschnittlich 2—3 Wochen kann der Kranke zur Durchführung und Überwachung der Dauerdiät (4. Teil) wieder seinem Hausarzt übergeben werden.

Die erste Aufgabe bei einem neu in die Behandlung tretenden Diabetiker ist die Beseitigung des Zuckers bzw. einer eventuell vorhandenen Ketonurie. Sie ist um so dankbarer, je kürzer die Krankheit besteht und je weniger sie vorbehandelt ist. Die Diät des ersten Behandlungstages hat sich an Art und Menge der Nahrung der Vorgabe anzulehnen, auch wenn diese noch so unzuverlässig war. Es wäre ein Kunstfehler, aus dem Bestreben heraus, rasch und energisch voranzukommen, schon am ersten Tage rigorose Diät einschränkungen vorzunehmen, d. h. Brot, Milch und Zucker ganz zu streichen oder auf ganz niedrige Mengen herabzusetzen. Manch Zuckerkranker hat solch forsches Vorgehen früher vor der Entdeckung des Insulins mit dem tödlichen Koma bezahlen müssen, aber auch heute darf man solche gefährlichen Zustände nicht heraufbeschwören. Daher muß in solchen Fällen der Kohlenhydratgehalt der Kost bei etwas erniedrigtem Calorien- und Eiweißgehalt (etwa 0,5 g pro kg) langsam täglich um etwa 20—50 g abgebaut werden.

Hatte der Kranke vor Eintritt in die Behandlung keinerlei Diät eingehalten oder höchstens auf den Zucker verzichtet, so beginnt man im zweiten Behandlungstage am besten mit einer annähernd calorisch ausreichenden Kost mit einem Kohlenhydratgehalt von 50—60 g in Brot und Milch und etwa der gleichen Menge in Form von Gemüse. War die Diät vorher schon starker eingeschränkt und sind darüber zuverlässige Angaben zu erhalten, so kann auf die frühere Diät herabgegangen werden. Soweit nicht ganz besondere Verhältnisse vorliegen, sollte man um keine Zeit zu verlieren, nicht mit einer Steigerung gegenüber der Vorgabe beginnen.

# Die Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels

Am Morgen nach dem Eintritt in die Behandlung sollte wenn irgend möglich der Blutzucker nüchtern bestimmt werden um einen weiteren Anhaltspunkt über die Stoffwechsellaage zu erhalten. Wenn auch die prognostische Bedeutung hoher Werte (über 0,2% nach PETKÉV) vielfach überschätzt wird, so tragen doch die Blutzuckerwerte bei der mehrfach betonten Diskrepanz zwischen Blut und Harn zu einer oft sehr wesentlich zur Beurteilung der Gesamtlage und der daraus zu ziehenden therapeutischen Konsequenzen bei. Insbesondere muß man sich immer vergegenwärtigen, daß für den ungestörten Ablauf der Lebensvorgänge nicht d. im Harn ausgeschiedene, sondern der im Blute kreisende Zucker maßgebend ist. Sollte sich ein Wert von 0,3% oder darüber herausstellen, so führt erfahrungsgemäß die diätetische Behandlung in der Regel allein nicht zum Ziele. Das gleiche ist der Fall, wenn auch bei einer zweiten Bestimmung nach Einleitung des Entzuckerungsverfahrens der Blutzucker ohne gleichzeitige Nieren- oder Gefäßerkrankung hoch (um etwa 0,2% und darüber) bleibt. Auch dann liegt die mittel schwere oder schwere insulinbedürftige Form der Krankheit vor.

In allen anderen Fällen kann die diätetische Behandlung allein eingeleitet werden. Dabei ist die Kenntnis der Kohlenhydratbilanz d. h. der gesamten Kohlenhydrate und -ausfuhr für jeden Tag zumal in den ersten Tagen notwendige Voraussetzung. Dem Kranken sind auf Grund der Nahrungsmitteltabellen präzise quantitative Angaben über Art und Menge der Nahrung vor allem den Gehalt an Kohlenhydraten zu machen. Die angegebenen Mengen müssen vom Kranken bzw. seiner Umgebung gewissenhaft abgelesen werden, nur in ganz leichten Fällen mit wenigen Gramm Zucker im Harn können die Wägungen auf Brot, Milch u. die anderen an Kohlenhydraten hochprozentigen Cerealien beschränkt werden. Die Zucker- und Acetonuntersuchungen werden im Gesamturin von 24 St. (7—7 Uhr) besser noch im Anfang im Tag und Nachturin (7—21, 21—7 Uhr) getrennt vorgenommen. Während in der Praxis für die Aceton- und Acetessigsäurebeurteilung meist der stärkere oder schwächere Ausfall der betreffenden Proben genügt, muß Zucker stets quantitativ bestimmt werden, am einfachsten durch Polarisation, die allerdings bei starker Acidose durch Linksdrehung der  $\beta$  Oxybuttersäure zu niedrige Werte anzeigt. Die Angaben über Menge und Zusammensetzung der Kost sowie das Ergebnis der laufenden Urnuntersuchungen werden zweckmäßig in eine Tabelle eingetragen, wofür Tab. 95 auf S. 746/47 ein Beispiel gibt. Stärkere und vor allem hartnäckige Acidose ist stets das Zeichen einer schweren Erkrankung. Solche Fälle scheiden daher an dieser Stelle für unsere Betrachtung aus. Anders dagegen sind geringgradige vorübergehende Acetonurien zu bewerten, die bei starker Entziehung der Kohlenhydrate zwecks Entzuckerung oft auftreten und beim Aufbau der Kost wieder rasch verschwinden. In solchen Fällen besteht keine Notwendigkeit zur Insulinbehandlung.

Die Entscheidung über die tägliche Diatfestsetzung hängt in den ersten Behandlungstagen — und das gilt für die ganze initiale Therapie — von dem Ergebnisse der Harnuntersuchungen ab. Bei der Fülle von Möglichkeiten läßt sich ein starres Programm nicht geben. Die anfangs ständig wechselnde Stoffwechsellaage kann den Arzt jeden Morgen zu neuen Änderungen der Diät zwingen. Diese immer neue Anpassung an die Situation erschwert die Therapie gerade dieser Krankheit, macht sie aber andererseits auch besonders reizvoll. Will man sich die Sache vereinfachen und liebt man auch hier einen gewissen Schematismus, so kann man in sehr leichten Fällen schon am 3. oder 4. Tag zur Standardkost übergehen. Ich verstehe darunter eine Kost, welche den Caloriengehalt völlig deckt: 100 g Kohlenhydrate (zur einen Hälfte in Brot — Milch — Kartoffeln, zur anderen in Gemüse und Obst) und 1 g Gesamteiweiß pro Kilogramm (davon  $\frac{1}{8}$  —  $\frac{1}{2}$  in animalischer Form). Fett bis zur Deckung des Calorienbedarfs enthält.

Diese Kost behält man zunächst bei und sieht wie der Kranke darauf reagiert. Scheidet er Zucker bzw. Acetonkörper aus, so ist die Krankheit nicht mehr als leicht anzusehen und eine Insulintherapie einzuleiten. Andernfalls ist in der gleich noch zu besprechenden Weise die Toleranz festzustellen und darauf die Dauerdiät aufzubauen. Dieses Vorgehen, das der praktische Arzt oft vorziehen wird, hat wie jeder Schematismus den großen Vorzug der Einfachheit, indem wenigstens für mehrere Tage (etwa 6—8) die Kost stabilisiert wird, auf der anderen Seite verzichtet es aber auf eine weitgehende Entlastung des Kohlenhydrathaushaltes und damit oft auf eine Steigerung der Toleranz. Bis zu einem gewissen Grade kann auch diesem Faktor Rechnung getragen werden, wenn man vor die Standardkost zwei Gemüsetage einschiebt. V. NOORDEN hat sie zuerst systematisch in die Diabetesbehandlung eingeführt und gibt dafür folgende Anordnungen, die ich nur wenig modifiziert habe:

Kaffee, Tee oder Rahm nach Wunsch, Saccharin

Fleischbrühe, Gemüsebouillon

Vier ganze Hühnereier, sechs Eidotter

Gemüse mit 1—5% Kohlenhydraten (vgl. Tab. 91)

Butter, Knochenmark, Pflanzenöl, nicht durchwachsender Speck, Citrone, Citronensaure

Wein, Kognak nach besonderer Vorschrift

Caloriengehalt: höchstens 20 Bruttocalorien pro Körperkilo

Als Gemüsetag kommt im allgemeinen bei diesem schematischen Vorgehen frühestens der vierte Behandlungstag in Betracht. Sollte sich zeigen, daß noch am zweiten Gemüsetag Zucker- und Acetonkörper vorhanden sind, so muß der Kranke für die rein diätetische Behandlung ausscheiden.

Ein Beispiel für diesen schematischen Gang der Behandlung bei einem leichten Diabetiker gibt Tabelle 90 auf S. 744.

Sie beweist gleichzeitig, wie günstig sich der Blutzucker gestalten kann. Da jedoch die Glykosurie bei der Standardkost nicht ganz verschwand, mußte am 10. Behandlungstage noch einmal ein Gemüsetag eingeschoben werden.

Während für den praktischen Arzt dieser schematische Weg bei ambulanter Behandlung seine großen Vorteile bietet, zieht man bei stationärer Unterbringung des Kranken einen allmählichen Aufbau der Diät nach Erreichung von Harn- und Acidosefreiheit, die in den hier allein interessierenden leichten Fällen gewöhnlich schon am 3. oder 4. Behandlungstage erreicht wird, in der Regel vor. Als Einleitung empfiehlt sich auch hier sehr ein Gemüsetag der oben beschriebenen Form. Am folgenden Tag wird die Calorienzufuhr ausreichend gestaltet:  $\frac{1}{2}$ — $\frac{2}{3}$  des Kohlenhydratbedarfs mit Gemüse gedeckt und 25 g in Form von Brot und Milch. Unter genauer taglicher Kontrolle des Harns und des Blutzuckers, der am besten zweimal wöchentlich nüchtern bestimmt wird, werden dann je nach der Stoffwechsellage täglich 20—30 g Brot (entsprechend 10—15 g Kh) zugelegt bis zur Höhe der Standardkost, bei der die beiden Arten des Vorgehens, das schematische und das individuelle, sich vereinigen.

Bleibt auch auf diesem Punkte Zucker- und Acidosefreiheit bestehen und der Blutzucker niedrig (max. 0,15% morgens nüchtern bei nichtkomplizierten Fällen), so muß sich die Diät in jedem Falle langsam unter taglicher Erhöhung der Kohlenhydratzufuhr um 10—20 g bis zur Toleranzgrenze vorwärtstasten. PETRÉN hat diesen oft taglichen Wechsel der Diät, wie sie in Deutschland und zum Teil auch in Amerika üblich ist, getadelt und empfiehlt ein weit langsames Vorgehen, indem er oft nur pro Woche die Kohlenhydratzufuhr um 10—20 g Brot erhöht. Ein Vorgehen, das heute aus vielen Gründen nicht mehr in Betracht kommt. Es ist auch zu mühsam, zeitraubend und vor allem nicht notwendig.



Die Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels  
Tabelle 3a Beispiel für diätetische Behandlung ein

Datum	Gewicht kg	Diät												Zucker g
		g Kohlenhydrat (Tafelzucker)	g Eiweiß (Ei)	g Fett (Butter)	g Rohkost (Gemüse)	g Getreide (Vollkorn)	g Obst (Vollkorn)	g Milch (Vollkorn)	g Fett (Butter)	g Obst (Vollkorn)	g Getreide (Vollkorn)	g Rohkost (Gemüse)	g Eiweiß (Ei)	
23—24	70,5	30	15	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
24—25	70,5	30	15	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
25—26	70,5	30	15	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
26—27	70,5	30	15	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
27—28	70,5	30	15	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
28—29	70,5	30	15	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
29—30	70,5	30	15	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
30—31	70,5	30	15	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
31—1	70,5	30	15	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1—2	70,5	30	15	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2—3	70,5	30	15	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3—4	70,5	30	15	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4—5	70,5	30	15	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Die Toleranzgrenze ist dann erreicht wenn bei einem bestimmten Kohlenhydratgehalt der Nahrung eben etwas Zucker im Urin erscheint oder der Blutzucker zu steigen beginnt. Dieser Punkt liegt beim leichten Diabetiker sehr verschieden hoch aber stets höher als bei 100 g Kohlenhydrat in der Nahrung. Man muß versuchen ihn eventuell durch eingeschobene Gemüsetage noch zu erhöhen bis auf etwa 200 g. Gelingt das nicht so ist Insulin erforderlich.

Die Toleranzbestimmung bildet den Abschluß des zweiten Abschnittes der diätetischen Behandlung und gleichzeitig die Grundlage für die folgenden Abschnitte der diätetischen Behandlung.

Diese Diät welche der Kranke zu Hause durchführen soll muß auf seine individuellen Bedürfnisse vor allem auf seinen Bedarf während seiner Arbeit zugeschnitten sein und zwar für Wochen hinaus. Die Dauerdiät muß so eingerichtet werden daß sie ohne Schwierigkeiten zu Hause durchgeführt werden kann. Der Status quo garantiert und auch kleinere Schwankungen der Stoffwechsellaage berücksichtigt. Leider wird oft auch in Krankenhäusern der Fehler gemacht daß die Zuckerkrankheit mit einer Diät entlassen werden die sich zwar für einen kurzen Klinikaufenthalt eignet draußen im Leben aber ganz unzureichend ist. Schon aus diesem Grunde darf weder der Kohlenhydrat noch der Caloriengehalt der Toleranznahrung einfach in die Dauerdiät übernommen werden. Der Caloriengehalt muß auf die Größe des Arbeitsbedarfes gebracht werden d. h. unter Umständen bis auf 60 Cal pro Kilogramm. Der Kohlenhydratgehalt bleibt am besten 20% unter dem Toleranzwert und ist unter möglichst Berücksichtigung der Wünsche des Kranken hinsichtlich seiner Zusammensetzung im einzelnen (Verteilung auf Vich, Brot, Kartoffeln, andere Cerealien, Gemüse und Obst) anzuprobieren. Wenn irgend möglich sollten auch in diesem Stadium neben den täglichen Urnkornen zweimal wöchentlich Blutzuckerbestimmungen vorgenommen werden. Ein Ansteigen des Blutzuckers ist oft das erste Zeichen einer Überbelastung des Kohlenhydratstoffwechsels die sich bei der Dauerdiät erst recht verhängnisvoll auswirken würde. Im Zweifelsfalle geht man immer den vorsichtigeren und richtigeren Weg wenn man die gestattete Kohlenhydratmenge etwas zu niedrig wählt. Die Ausprobierung der Dauerdiät beansprucht in der Regel 5—7 Tage wenn sie vollständig und gewissenhaft ausgeführt wird. Gleichzeitig muß der Kranke sich körperlich betätigen.

JOSEPH u. MITTAR (2) setzen frisch Erkrankte sofort auf eine Standarddiät mit 600 Cal 150 g Kohlenhydrat 70 g Eiweiß und 80 g Fett.

Leichten Diabetikers mit Standardkost vom Tag ab

Urin												
M g	■ w b t	Re k t a	E w e i ß	Z u c k	G m t Z k g	A e t n	A c t s i g	G m t A t n k ö r p	K h B i l d z	I a h n m g (E i n)	A n d e r e M e t	B m k n g
800	103	2	0	40	3	Spur	■	—	—	—	—	—
1000	103	0	0	37	370	—	0	—	+	43.6	keine	keine
1000	103	0	0	27	270	+	■	—	+	23.2	—	—
500	103.3	0	0	98	40	Spur	Spur	—	+	6.7	—	—
800	103.5	0	0	Spur	—	+	0	—	+	40.2	—	—
800	107	0	0	07	56	Spur	0	—	+	101.6	—	—
800	103.1	0	0	13	48	—	0	—	+	10.0	—	—
700	103.0	0	0	14	98	—	0	—	+	94.9	—	—
800	106	0	0	10	80	—	0	—	+	96	—	—
900	104	0	0	0	—	—	0	—	+	50.3	—	—
1000	103	0	0	0	—	0	0	—	+	97.9	—	—
1100	102.3	0	0	0	—	0	0	—	+	104.5	—	—

Ihre Zusammensetzung Darreichung und Berechnung ist aus folgender Tabelle 96 ohne weiteres ersichtlich

Tabelle 96 Basislebensmittel nach Standarddiät nach JOSLIN (etwa gekürzt)

Nahrungsmittel	Gewicht	Protein	Kohlenhydrate	Eiweiß	Fett
Brot	3 × 30	3	54	9	—
Hafermehl	1 × 30 (trocken)	1	20	—	2
Orangen	3 × 150	3	45	—	—
Gemüse (3—5 kg)	4 × 150	4	20	10	—
Milch	1 × 10	1	6	4	4
Crema (10%)	1 × 120	1	4	4	24
Eier	1 × 60	1	—	6	11
Fleisch	2 × 60	2	—	32	20
Butter	3 × 10	3	—	—	20

Gesamtmenge an Nahrungsmitteln etwa 150 g Eiweiß 0 g Fett 80 g  
 Calorien pro 1 g  
 Totalcalorien 600 Cal + 280 Cal + 120 Cal  
 = 1000 Totalcalorien

Diese Zusammensetzung ist natürlich auf amerikanische Verhältnisse zugeschnitten. Der Deutsche vermisst die Kartoffeln und kennt meist den ausgezeichnetesten amerikanischen Creme nicht. Die große darin enthaltene Fettmenge von 24 g läßt sich natürlich ohne weiteres auch als reine Butter (= 54 g Butter im ganzen) verabreichen.

Wird der Kranke mit dieser Standardkost nicht in wenigen Tagen in seinem Kohlenstoffwechsel normalisiert, so wird sofort zum Insulin gegriffen. Ist er reguliert, so wird die Diät weiter aufgebaut bis zu einer Dauerkost mit 150—180 g Kohlenhydrate—90 g Eiweiß und 97—100 g Fett und 30 Cal pro kg Sollgewicht. Für die häusliche Weiterbehandlung ist diese Kost um 10 g unter den erreichten Toleranzwert zu kürzen. Während der ganzen klinischen Behandlung müssen die Kranken Muskelarbeit verrichten.

Im Gegensatz zu v. NOORDEN verzichten also JOSLIN u. Mitarb. auf eine initiale Entlastung des Kohlenstoffwechsels und sind sehr rasch mit dem Insulin bei der Hand.

# Die Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels

Hinsichtlich der Verfahren von UMBER, FALTA, BÜRGER, BERTRAM, DEMISCH u. a. sei auf die Darstellung dieser Autoren (2) verwiesen. Während der Behandlung dieser Krankheit und erst recht bei deren Abschluß muß der Kranke über die Natur der Krankheit und die Notwendigkeit strikter Befolgung aufgeklärt werden. Die Diatvorschriften müssen dem Ziel erkrankte von BERTRAM u. V. NOORDEN u. ISAAC sowie die Wegweiser für Krankenschriftlich in quantitativen Angaben mitgegeben werden. Besonders gut eignen sich dafür die Tab. 97 (S. 747) in welche die entsprechenden Einträge vorzunehmen sind. In sehr leichten Fällen genügen Wagungen Zucker, Brot, Milch, Obst, Kartoffeln, hin- und wieder auch Messungen der am stärksten wirkenden Nahrungsmittel. Für das amtlich der Gemüse genügen meist Hinweise auf die 1—5% Sorten ohne Gerichte. Angaben die hier in der Regel ja doch nicht eingehalten werden können, sind zwecklos und müssen so gemacht werden, daß sie leicht befolgt werden können. Die Angaben müssen dem Diabetiker das nachrechnen wird. Hier kann man meist dem feinen Regulator des Appetits vertrauen und es genügt die fortlaufende Gewichtskontrolle. In allen nicht ganz leichten Fällen vor allem auch bei nicht ganz beschriebenen Kranken und einmal wöchentlich eingeschobene Gemüsvorgänge der

Schließlich sollte jeder Diabetiker mit seinen möglichst individuell gehaltenen Vorschriften eine Äquivalente und Gemüse Obst Tabelle (Tab. 90) angegebenen Art mitbekommen damit er eventuell selbst innerhalb der ihm gestatteten Kohlenhydratration Verschiebungen vornehmen kann. Die Durchführung der Dauerdiät zu Hause ist Sache des Kranken, ihre Überwachung im allgemeinen Aufgab des praktischen Arztes, der sich genöhtlich mit ein bis zweimaligen Urinuntersuchungen in der Woche und mindestens einmaliger Nuchternblutzuckerbestimmung begnügen in der Woche und mindestens einmaliger die Zuverlässigkeit und Sorgfalt vieler Patienten leider oft sehr zu wünschen übrig läßt und dann weil im Lauf von Wochen und Monaten unter dem Einfluß der verschiedenartigsten Faktoren (Beruf, Familie usw.) Schwankungen der Stoffwechselge besonders vorkommen können, deren Ausgleich der Dauerkost nicht mehr gelingt. Besonders gefährlich sind in dieser Richtung interkurrente Krankheiten, zumal infektiöser Natur und schwere seelische Erschütterungen. In solchen Zeiten ist der Urin häufiger zu untersuchen und eventuell die Dauerkost entsprechend zu korrigieren. In allen nicht ganz leichten Fällen empfiehlt sich im Abstände von 1/2 Jahr eine Neueinstellung der Dauerdiät. Die gleichzeitige Über den Stand der Pankreasfunktion Auskunft gibt. Oft ergibt sich eine Toleranzsteigerung für die Kohlenhydrate als Ausdruck der Erholung der LAGERMANNSchen Insel. Ist der Urin häufiger in sehr günstig verlaufenen Fällen tut man gut die Kohlenhydrate mit 250 g zu limitieren.

## 77) Besondere Diätregime

Im letzten Abschnitt ist der Gang der diätetischen Behandlung von Diabetis leichter Art in seiner einfachsten Form unter Verwendung der gewöhnlichen Nahrungsmittel in möglicher Anlehnung an die gewöhnliche Kost geschildert. Die isolierte diätetische Behandlung ist heute viel einfacher geworden als früher, weil sie sich nur auf die leichten Fälle beschränkt. Die großen Schwierigkeiten mit denen sie vor der Entdeckung des Insulins in mittleren und schweren Fällen

zu kämpfen hatte haben vielfach das Bedürfnis gezeitigt, bei anderen Kostformen herauszuarbeiten und calorienhaltige Ersatzstoffe für Zucker und andere wichtige Kohlenhydrate der Nahrung herzustellen. Wenn ihre Bedeutung auch durch die Entdeckung des Insulins weitgehend verringert ist, so haben sie doch auch heute

Tabelle 97. Schema der ärztlichen Verordnungen für die Diätstisch zu Hause

Alter	Ärztliche Verordnung für				Geleitet			
	Größe				Calo			
	Nahrungsdarf				Tage			
Nahrungsmittel bzw. Medikamente	1 Tag				Tage			
	Frühstück	Mittagessen	Nachmittag	Abend	Frühstück	Mittagessen	Nachmittag	Abend
1 Brot oder Brotchen								
2 Kartoffeln								
3 Reis, Gerste, Hafer, Mohnkeim usw.								
4 Milch								
5 Rahm								
6 Eier								
7 Fleisch, Fisch, Wurst, Geflügel usw.								
8 Gemüse Gruppe								
9 Obst Gruppe								
10 Fett								
11 Getränke, Wein, Kognak, Bier								
12. Besondere Zusätze								
13 Medikamente, Insulin								

Sonstige Verordnungen

# Die Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels

noch eine gewisse Daseinsberechtigung auch für die Ernährung von Leichtkranken. Die große Abhängigkeit der Insulinwirkung von der Diät hat in keiner Weise den weiteren Ausbau der diätetischen Therapie überflüssig gemacht, sondern erst recht ihm neuen Impuls gegeben. Im folgenden sollen nur die wichtigsten Kostformen und Regime kurz besprochen werden.

Die hier anzuführenden Regime mit ihren oft völlig gegensätzlichen Vorschriften zeigen gleichzeitig in welcher erstaunlicher Weise auf dem Gebiete der diätetischen Therapie des D in herumexperimentiert worden ist und z. T. noch wird. Tatsächlich gibt es von den 8 mathematisch möglichen Kombinationen der 3 Hauptnahrungsstoffe außer der Überfütterung mit Kohlenhydrate keine die nicht von einem guten Kenner der Krankheit zum Behandlungsprinzip gemacht worden ist.

**1 Strenge Kost, Hungertage, Hunger und Unterernährungsdiäten.** Die von Noorden in die Diabetestherapie eingeführten eingeschobenen Gemuseta gehören so zur Durchführung fast jeder diätetischen Behandlung in irgendeinem Abschnitte, daß sie nicht als Sonderform angesehen werden können und daher schon vorher besprochen wurden. Eine Gemusetur d. h. eine Serie von Gemuseta Beobachtung und bei besonderen Indikationen (Fettsucht, Kreislauf und Nierenleiden) eine längere Durchführung scheitert gewöhnlich an dem Widerstande der Patienten ist auch heute durch das Insulin meist überflüssig geworden. Von den gewöhnlichen Gemuseta abgetrennt, Sie sind charakterisiert durch eine weitere Reduktion des Eiweißes auf 30—35 g von animalischem Eiweiß werden nur 4—6 g Eiertotter gegeben, evtl. können noch zu den Gemuseta Kohlenhydraten einige Gramm Kohlenhydrat in Form von 30—40 g Luftbrot zugefügt werden, doch wird dadurch eigentlich schon ein Loch ins Prinzip gemacht. Diese strengen Gemuseta eignen sich nur für kurzen Gebrauch.

Erst recht gilt das für die Hungertage. Die zuerst CANTANI (Z) empfahl. Es sind dies Tage an denen entweder überhaupt keine Nahrung oder lediglich Flüssigkeit (Bouillon, Kaffee, Tee, Alkohol evtl. Zitronensaft) oder so geringe Mengen (2—300 g Salat oder Spargel) gegeben werden, daß ihr Caloriengehalt nicht einmal  $\frac{1}{10}$  des Bedarfes deckt. Seit CANTANI (Z) und MAUNY (Z) sind sie von allen Kennern des Diabetes früher in besonderen Fällen mit Erfolg angewendet worden, vor allem von Noorden bei schwerer Acidose und drohendem Koma in Frankreich besonders von LABBE, Vertreter der Naturheilkunde wie BROMMAGE empfehlen sie auch heute noch im frühen Stadium und bei Übergewicht. In längerer Serie aneinander gereiht können sie allerdings auch eine große Gefahr bedeuten, da diabetische und Hungeracidose sich addieren können. Heute gibt dafür eine eindrucksvolle Beobachtung Einzelne Hungertage kommen hochgradiger Herzinsuffizienz bzw. mit beiden Leiden verknüpft ist in Betracht. Serien überhaupt nicht mehr. Ganz ähnlich liegen die Verhältnisse heute auch hinsichtlich einer konsequenten Unterernährung. Die Zweckmäßigkeit einer zeitweisen Unterernährung hatten schon MAUNY und Noorden erkannt. Wir können sie in der initialen Behandlung vor allem wenn es gilt die Toleranz zu steigern haben sie systematisch ausgebaut. Letzterer stützte sich dabei vor allem auf seine ausgezeichneten Tierversuche und es kann auch keinem Zweifel unterliegen, daß die damit erzielten Erfolge zu den besten gehören, die in der Vorinsulinära überhaupt veröffentlicht worden sind. Aber es war für die Kranken

die manchmal bis zum Skelet abmagerten oft ein ungeheures Martyrium und gehörte die ganze Geduld und Vertrauensseligkeit des Amerikaners dazu der offenbar für den Arzt seines Vertrauens ein besonders idealer Patient ist solche Kuren durchzuführen während dafür in anderen Ländern nur ausnahmsweise Kranke zu gewinnen waren Die Anpassung des Organismus an dieses rigorose Regime war oft erstaunlich Es wurde über Gesamtstoffwechselschrankungen bis —40% und mehr berichtet Das Koma wurde dabei auch zweifellos seltener dafür drohte der Tod von einer anderen ungewohnteren aber vielleicht noch schlimmeren Seite vom Verhungern her So finden wir manchmal in ALIENS Krankengeschichten den Eintrag Death on inanition Heute ist mit Pecht von dieser Behandlungsmethode die in den Jahren des ersten Weltkrieges und hinterher in Amerika viel von sich reden machte still geworden Sie besitzt fast nur noch historisches Interesse Auch ALLEN selbst ist von ihr weitgehend abgekommen Die günstigen Wirkungen der zwangsweisen Unterernährung auf Mortalität und Morbidität des DM in den letzten Kriegs- und ersten Nachkriegsjahren haben die alle am zweiten Weltkriege beteiligten europäischen Länder insbesondere Deutschland sehr eindrucksvoll erlebt Das oberste Prinzip der Diabetikerdauerdiät bleibt aber nach wie vor in normalen Zeiten sofern nicht andere Indikationen das durchkreuzen ausreichender Caloriengehalt ohne oder wenn nötig mit Insulin

**2 Besonders fettreiche Nahrungsregime (PETRÉN auf NEWBURGH u MARSH Verfahren)** PETRÉN in Schweden und fast gleichzeitig und unabhängig von ihm NEWBURGH u MARSH in Ann Arbor in Amerika haben für Diabetiker ein Ernährungsverfahren vorgeschlagen das charakterisiert ist durch besonders hohen Fettgehalt und sehr niedrige Mengen von Kohlenhydraten und vor allem von Eiweiß Es ist in gewissem Sinne eine Fortbildung der strengen Cemuselage der Akzent liegt aber auf einer starken Einschränkung des Eiweißes Mißgebend ist für die Autoren die schon mehrfach erwähnte Tatsache daß die acidotische Wirkung des Fettes fortfällt bzw auf sehr niedrige Grade reduziert werden kann wenn der Gehalt der Nahrung an Eiweiß vor allem an animalischem Eiweiß starkst eingeschränkt wird Dabei trifft es sich sehr günstig daß der Diabetiker entgegen dem Hunde mit erstaunlich geringen Eiweißmengen (3—4 g N pro Tag) sich ins Gleichgewicht zu setzen vermag Von animalischem Eiweiß gab PETRÉN nur 2 bis 3 Eidotter von Gemüsen und Obstarten im allgemeinen nur solche mit maximal 6% Kohlenhydratgehalt Fett bis zu 200 g hauptsächlich in Form von Butter und Speck z T in Form von Sahne

Für die Einzelmahlzeiten wurden folgende Vorschriften gegeben

1 Frühstück Tee oder Kaffee 1 Eigelb evtl mit etwas Cognak

2 Frühstück 1—5 1/2% Gemüse mit 50 g Fett zubereitet

Mittags das gleiche Bouillon dazu Preiselbeerkompott

Nachmittags Tee oder Kaffee 2 Eigelb mit Cognak

Abends 1—5 1/2% Gemüse 100 g Fett z T in Rahm Kompott wie mittags  
Caloriengehalt etwa 2000 Calorien

Eine derartige Diät gab PETRÉN prinzipiell jedem Diabetiker des en Nuchtern blutzucker über 0 18° bei Jugendlichen sogar über 0 16% lag Erst ganz allmählich nachdem 2 Wochen hindurch normale Blutzuckerwerte erreicht waren und in Pausen von 3—4 Tagen wurden steigend nach einer ersten Dose von 20 g je 10 ■ Brot der Nahrung zugelegt

## Die Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels

Das NEWBURGH MARSHsche Verfahren ist prinzipiell das gleiche wie das PETRÉnsche nur beginnt es mit einer ausgesprochenen Unterernährung und steigert wie aus folgendem Schema (Tab 98) hervorgeht nur langsam den Gehalt an den einzelnen Nährstoffen vor allem an Eiweiß. Die erste Stufe soll erst verlassen werden wenn der Kranke 1—2 Wochen zuckerfrei ist. Die von beiden Autoren mitgeteilten großen Statistiken lassen zweifellos sehr gute Resultate erkennen wenn auch im ganzen — darin stimme ich JOSLY bei — keine sichere Überlegenheit gegenüber anderen Verfahren der Vorinsulinzeit z. B. von ALLEV u. JOSLY daraus hervorgeht.

Tabelle 98 Schema der NEWBURGH MARSHschen Diät

Kohlenhydrate	Eiweiß	Fett	Calorien
14 g/Tag	10 g/Tag	90 g/Tag	900 g/Tag
15—20 g/Tag	28 g/Tag	140 g/Tag	1400 g/Tag
25—30 g/Tag	30—40 g/Tag	170 g/Tag bis 200 g/Tag	1800 g/Tag 2000 g/Tag

Die Nachprüfungen dieser fettreichen Diäten fielen im ganzen durchaus günstig aus (vgl. z. B. F. v. MÜLLER KREIL u. VETZGER (zit. bei E. GRAFE) GROTE (Z) HEYMANS v. DER BERG (Z) u. a.). Auch nach unseren eigenen Erfahrungen in Rostock und Würzburg zweifle ich nicht, daß die Prinzipien der Behandlung richtig sind. Die große Schwierigkeit liegt aber in der Durchführung vor allem als Dauerdiät. In Deutschland gelingt das nur in ganz seltenen Fällen wie UMBER v. NOORDEY u. a. schon mit Recht hervorgehoben haben und auch hier fast nur in Krankenhäusern. Die Schweden sind in ganz andere Fettmengen gewohnt als die Deutschen und ein Anblick von 12 Diabetikern von denen jeder mit Behagen zum 2. Frühstück Gurkenscheiben mit dickstem Butteraufstrich verzehrt wie ich es in einem Saale der PETRÉnschen Klinik sah, wäre in einer deutschen Klinik undenkbar. Aus wirtschaftlichen Gründen schon kommen diese extrem fettreichen Regime heute in der Insulinära kaum noch in Betracht. Auch in Schweden und Amerika haben sie nur noch wenige Anhänger. Ich verwende sie höchstens noch in den sehr seltenen Fällen in denen eine besondere Fettfreudigkeit und Verträglichkeit besteht und die Kranken um jeden Preis Insulininjektionen vermeiden wollen.

3. Besondere Kohlenhydratkuren Entsprechend den schon erwähnten Paradoxien in der Diättherapie des Dm folgt der Beschreibung der Kohlenhydratarmen Regime die Darstellung der bewußt kohlenhydratreichen und auch diese stehen untereinander z. T. in starkem Gegensatz vor allem hinsichtlich der Frage des Eiweißgehaltes.

4. Die Haferkur (v. NOORDEY) und verwandte Kuren Diesen Kuren ist gemein sam, daß sie wegen ihrer Einformigkeit nicht als Dauerkost in Betracht kommen sondern immer nur für einzelne Tage höchstens 1—2 Wochen. An erster Stelle ist die von v. NOORDEY 1902 empfohlene Haferkur zu nennen die ihr seinerzeit größtes Aufsehen erregte und eine große Literatur ins Leben gerufen. Sie enthält 150—180 g Hafermehl (trocken) oder besser noch Hafergrütze. Dem gekochten Hafer wird die gleiche Menge Fett (150—180 g in Form von Butter) zugeführt, evtl. auch nur  $\frac{1}{2}$ — $\frac{2}{3}$  davon. Salz muß man wegen der Ödemgefahr vermeiden. Als Zusatz kommen von Gemüsen höchstens kleine Mengen von Salat (mit Essig und Öl) in Betracht, evtl. bei häufiger Wiederholung 2—3 Eidotter im übrigen ist animalisches Eiweiß streng verboten. 1—2 höchstens 3—4 Haferstage müssen von je 1—2 Gemüsereisen bzw. strengen Tagen umrahmt werden, da ihre

Wirksamkeit dadurch sehr wesentlich erhöht der volle Erfolg vielfach nur durch sie herbeigeführt wird. Folgende Tab. 99 von v. NOORDEN die in der Literatur eine gewisse Berühmtheit erlangt hat demonstriert am besten die Wirkung des Hafers in einem günstig gelegenen Falle dergleichenzeitig die Anordnung der Tage zeigt.

Die stärkste Wirkung hat demnach der Hafer auf die Acidose die gemessen am Aceton nach 4 Hafertagen von 19 auf 0.6 g abfällt. Die Glykosurie steigt zunächst an und sinkt erst allmählich vor allem unter dem Einfluß der eingesetzten Gemüsetage. Während diese antiglykosurische Wirkung sehr oft fehlt und manchmal zumal bei schweren vorbehandelten Fällen in das Gegenteil umschlägt wird der günstige Einfluß auf die Acidose nur relativ selten vermißt. Dementsprechend eignet sich die Haferkur vor allem zur Bekämpfung der Acidose und v. NOORDEN u. ISAAC schreiben mit Recht daß sie sich bis zum Beginn der Insulinperiode als hochbewertetes Rustzeug in der Behandlung mittelschwerer und schwerer Fälle durchgesetzt hat. Heute ist sie natürlich in die zweite Linie

Tabelle 99 Die günstige Wirkung von Hafer auf Glykosurie und Acidose (nach v. NOORDEN)

	Z k g	Aceto g	Eisen hl ml kt n	Ammon n l g
1 Tag strenge Diät	50.4	0.1	++	3.2
	48.3	2.4	++	3.8
3	58.9	3.1	++	4.3
4 Gemüsetag	38.2	2.1	++	2.9
5	20.3	1.9	++	2.8
6 Hafer 20 g	38.3	1.9	++	2.4
250 g	40.3	1.3	+	1.6
250 g	30.0	0.9	+	1.5
300 g	20.1	0.6	+	1.1
10 Gemüsetag	8.0	0.8	+	1.3
11	0.3	1.7	+	1.3
12 Hafer 30 g	18.3	0.5	—	0.9
30 g	5.6	0.1	—	0.9
14 20 g	0	0.0	—	1.0
15 Gemüsetag	0	0.1	—	0.8
16	0	0.1	—	0.8
17 strenge Diät	0	0.15	—	0.7
18 u 0 g Brot	0	0.15	—	1.0
19 0 "	0	0.1	—	0.9
20 0 g	0	0.13	—	0.8

gedrängt aber gerade in Verbindung mit dem Insulin hilft sie eine hartnäckige Acidose oft wirksam bekämpfen. Darüber hinaus wirkt sie günstig bei dem empfindlichen Diabetiker bei denen v. NOORDEN zuerst die günstigen Eigenschaften des Hafers überhaupt entdeckte. Für leichte Fälle kommt die Kur außer bei Darmstörungen nicht in Betracht das entspricht auch v. NOORDENs eigenem Rate.

Über die Ursache der günstigen Wirkungen des Hafers ist viel diskutiert worden ohne daß man zur Klarheit gekommen ist. Eine spezifische Wirkung ist unwahrscheinlich. Wesentlich ist wohl die langsame Aufspaltung im Darm und vor allem die Zweckmäßigkeit der Anlage der Kur im ganzen die Vermeidung der Peizwirkung von gleichzeitig gegebenem animalischem Eiweiß (Fleisch) und vor allem die einrahmenden Gemüsetage mit ihrer besonderen Entlastung des Kohlenhydratstoffwechsels.

Analog der Haferkur sind noch andere einseitige Kohlenhydratkuren angegeben worden. Z. T. schon vor ihr. So empfahl E. v. DUBROU schon 1868 eine sog. Reiskur die allerdings neben 50—120 g Reis auch Grieß, Graupen, Hafergrütze



# Die Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels

vorsah so daß sie eigentlich schon als ein Vorläufer der gleich noch zu besprechen den gemischten Amylacekur von FALTA anzusehen ist sich aber von dieser relativ fett und eiweißarm  
MOSSE empfahl eine Kartoffelkur (bis zu 1500 g/Tag) da die Kartoffeln wegen ihres großen Volumens bei angenehmem Geschmack stark sättigend wirken Sie hat wenig Anhänger gefunden Schließlic seien noch sog. Milchkuren die nach einigen Vorläufern zuerst KULTZ später vor allem WITTFELTZ STRASSER empfah len erwähnt Sie sind in Mengen von 1-2 Liter eine Unterernährungskur und wie diese zu bewerten besonders manchmal auch in den ersten Tagen noch erfolgreich und Herzinsuffizienzen mancher nach den reichen Erfahrungen mit dem hohen Calorien und Kohlenhydratgehalt haben (2-3 Liter) und entsprechend von MOORE u. ISAAC kennen Vorteil vor gemischter Kost schädigen dagegen meist auf die Dauer die Zuckertoleranz Ich selbst habe sie nie angewandt

6 Kohlenhydratkuren als Dauerkost Die bisher besprochenen Kohlenhydrat kuren waren von ihren Autoren meist von vornherein in praxi wegen ihrer mehr oder weniger starken Einseitigkeit als vorübergehendes Regime gedacht eingehoben in die intrale Behandlung vereinzelt auch in die Dauerkost Daru hinaus gibt es aber auch Kohlenhydratkuren die von vornherein mit dem Anspruch von Dauerregimen auftraten Nur zwei davon haben größere Bedeutung erlangt die Wehlfruchtekur von W. FALTA und die protein und Kohlenhydrat reiche Magerkost von PORCES u. ADLERSBERG

6 Die Wehlfruchtekur von W. FALTA Diese Behandlungsart stellt in gewissem Sinne eine Fortführung und Erweiterung der einseitigen Kohlenhydratkuren vor indem sie eine Kombination der wichtigsten Cerealien (Brot Weizenmehl Hafer mehl Reis Grieß Kartoffeln usw.) darstellt Ihr Chiral teristikum besteht aber in ihrem sehr niedrigen Eiweißgehalt insbesondere in der Fernhaltung von au malischem Eiweiß in Form von Fleisch während Eier und Rahm in kleinen Mengen gestirrt werden Ähnlich wie bei PETRE wenn auch nicht in so rigoroser Form wird das animalische Eiweiß wegen seiner Reizwirkung hinsichtlich Chkose und Acidose aus dem Diatzettel verbanat  
Die verschiedenen Kohlenhydrate werden teils als Suppenkuren teils als Mehl speisekost teils als Wehlfruchte gegeben Dazu sind meist noch 3 Tage Gemusstage eingeschoben Hin und wieder mußten auch Konzeptionen an das Fleischbedarfs der Kranken in Gestalt von Tagen mit Fleischzulagen gemacht werden Bezüglich der z. T. etwas komplizierten Vorschriften von FALTA verwiesen  
Die Dauer der Kur wird auf mindestens 8-10 Tage bemessen Bei so kurzer Anwendung kann man kaum noch von einer Dauerkost sprechen In vielen anderen Fällen wird aber die Kur über Wochen und Monate ausgedehnt besonders in den ganz schweren Fällen Hierfür eignet sie sich allerdings wegen ihrer Eiweiß armut und ihrer gewissen Eintönig keit weit weniger  
Indiziert ist sie nach FALTA bei Zuckerkrankheit jeden Grades auch in leichten Fällen da der niedrige Eiweißgehalt die Kohlenhydrattoleranz auch da erhöht soll  
Die Erfolge hinsichtlich der Acidose sind zweifellos recht gut hinsichtlich der Glykosurie allerdings weit weniger befriedigend Mit dem Einzug des Insulins

hat die Amylaceenkur sehr erheblich an Bedeutung verloren und kommt wohl nur noch für einige Tage höchstens eine Woche in Betracht

Für leichte Fälle scheint sie mir überflüssig da eine Überlegenheit gegenüber dem gewöhnlichen Verfahren nicht erwiesen ist und die Einformigkeit und Eiweißarmut als Hindernis im Wege stehen

**7 Das Regime von PORGES und ADLERSBERG** PORGES u ADLERSBERG in Wien und unabhängig von ihnen etwas später in Amerika SASUM u GEYELIN haben ein Vorgehen empfohlen das damals völlig revolutionär wirkte da es auf der ganzen Linie die Kostzusammensetzung verlangte die bisher als verpönt galt möglichst viel Kohlenhydrate und Eiweiß und möglichst wenig Fett Ausgangspunkt für ADLERSBERG u PORGES war die schon länger bekannte von ihnen in vielfältigen Versuchen beim gesunden und kranken Menschen neu bekräftigte Tatsache daß eine kohlenhydratreie bzw fettreiche Kost die Kohlenhydrattoleranz herabsetzt eine kohlenhydratreiche Kost sie steigert Es wird dies auf den Antagonismus zwischen Glykogen und Fettleber zurückgeführt Dem entsprechend wird für den Zuckerkranken so viel Kohlenhydrat gefordert als die Rücksicht auf die Hyperglykämie und Glykosurie zuläßt Fett nur in Mengen von hoch tens 50 g der Fest des Nahrungsbedarfs soll durch Eiweiß gedeckt werden (100—150 g) weil PORGES u ADLERSBERG weder die glykosurische noch die ketogene Wirkung der Eiweißkörper als bewiesen ansehen Bei diesem Regime wird eine gewisse Glykämie und oft eine erhebliche Hyperglykämie in Kauf genommen und für unwesentlich gehalten da sie meist bei Fortsetzung der Diät die durchaus als Dauerdiät gemeint ist verschwinden soll

Es werden zwei verschiedene Diätformen angegeben eine ohne Insulin für leichte Fälle (120—150 g Eiweiß 20—30 g Fett Kohlenhydrate bis zur Grenze einer stärkeren Glykosurie) eine zweite mit Insulin für schwere Fälle (60—80 g Eiweiß möglichst wenig Fett Kohlenhydrate bis zur Deckung des Calorienbedarfs dabei so viel Insulin wie zur Unterdrückung der Glykosurie nötig ist) Für über und unter ernährte Kranke müssen gewisse Korrekturen nach unten oder oben angebracht werden Unter diesem Regime wurde angeblich in allen Fällen auch dort wo andere Verfahren versagten eine Besserung der Toleranz erzielt Noch radikaler geht SASUM vor indem er 300 g Kohlenhydrat und mehr bis zum normalen Gehalt der Nahrung empfiehlt und so viel Insulin gibt bis deren Wirkung auf Glykämie und Glykosurie beseitigt ist Die Durchsicht der mitgeteilten 119 Fälle von PORGES u ADLERSBERG zeigt auch zweifellos manche gute Erfolge während andere Resultate weniger überzeugend sind Eine sichere generelle Überlegenheit gegenüber anderen Verfahren kann ich nicht erblicken im Gegenteil selbst in leichten Fällen dauert es oft außerordentlich lange bis die Glykosurie und Hyperglykämie beseitigt sind auch scheint es mir bedenklich eine mäßige Glykosurie und eine oft recht beträchtliche Hyperglykämie als eine quantitate negligible zu betrachten Auch die theoretischen Grundlagen der Kost scheinen mir in manchen Punkten anfechtbar Insbesondere ist es nicht richtig daß die Kohlenhydrattoleranz quasi eine Funktion des Glykogengehaltes der Leber ist Das gilt nur für einen sehr niedrigen Wert nicht aber für Werte von 1—2 g und darüber hinaus Erst recht unbewiesen und geradezu gefährlich scheint mir die Hypothese daß das Wesen des Diabetes in einer primären Innervationstörung liege und daß die Übungstherapie die vermehrte Beanspruchung des Organs die einzig angezeigte Behandlung sei

Auf der anderen Seite liegen die Vorteile für den Patienten auf der Hand die meist schwer entbehrten Kohlenhydrate und Eiweißstoffe vor allem das Fleisch

## Die Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels

kann er wieder in erheblicher Menge essen. Was diese kohlenhydratreiche Therapie leistet, kann natürlich nicht durch theoretische Erwägungen, sondern nur durch praktische Erfahrungen festgestellt werden. Der revolutionäre Charakter einer Therapie darf niemals der Grund sein, sich mit ihr nicht zu beschäftigen.

Über größere, länger dauernde Erfahrungen mit einem kohlenhydratreichen wenn auch nicht gerade extrem fettarmen Pegime bei 1005 Kranken über 7 Jahre verfügen nur SANDOZ u. Vitarb. Die Durchschnittsmengen bei Jugendlichen betragen an Kk 228 g, an Eiweiß 70 g, an Fett 104 g mit 45—80 Cal pro kg und 63 E. Insulin. Bei Erwachsenen waren die Durchschnittszahlen auf der ganzen Linie etwas niedriger: 178 g Kk, 65 g Eiweiß, 71 g Fett ohne Insulin, 204 g Kk, 71 g Eiweiß, 91 g Fett und 30 Cal pro kg bei 4 E. Insulin. Die günstigsten Resultate zeigten sich bei Kindern, bei denen nicht und nach die Insulindosen auf die Hälfte herabgesetzt werden konnten. Im Gegensatz zu PORCES u. ADLERBERG wurde stets auf Normoglykämie und Aglykosurie gerichtet. In 60% wurden eine sichere Toleranzverbesserung erzielt. Die meisten Kranken, besonders die Kinder, berichteten über eine Besserung des Allgemeinbefindens und eine Erleichterung vom Druck des Diätzwanges.

Die geschilderten damals revolutionär wirkenden Verfahren haben in allen Ländern zu umfassenden Nachprüfungen und Diskussionen geführt, die auch heute noch nicht verstummt sind, wenn sie sich auch nicht mehr auf die geschilderten Verfahren im Einzelnen, sondern ganz allgemein auf eine sehr Kk-reiche und fettarme Kost beziehen. (Umfassende Darstellung bei E. CRAZIE, später BUSSET, LABBE, LAMARTIN, LAURITZEN, BIGER (Stellung der deutschen Internisten und Pädiater) sowie zuletzt die Diskussionen des deutschen Insulinkomitees (1949/50).)

Ganz allgemein überwiegt die Ansicht, daß die niedrigen Kk-Zuführen von früher 100—150 g auf 200—250 g erhöht werden müssen, aber höchstens ausnahmsweise bei Schwerarbeitern darüber hinaus.

Hinsichtlich des Eiweiß mit 1—1,1 g pro kg Sollgewicht war man sich einig. Hinsichtlich des Fettes gehen die Meinungen noch sehr auseinander. In der Versorgung in den letzten Kriegsjahren und Nachkriegsjahren 1941—47 manche Autoren wie NOVAKOVICH, FEUCHTIGER, FALTA, KATZCH, BERTRAM u. a. aus der Not eine Tugend machten, indem sie enorm großen Kk-Mengen von 300—400 g als Wort redeten und z. T. sogar die zulässigen Extrazugaben an Eiweiß und Fett für Diabetiker als überflüssig erklärten. FRUCHTBAUM ging sogar so weit, die damals Markenkost als die Idealkost für Zuckerkrankle zu proklamieren. ÜBER u. GRAFE haben sich damals mit aller Schärfe gegen solche verhängnisvollen Bestrebungen gewandt.

GLAUF u. TROPP konnten zeigen, daß bei Mengen über 300 Kk selbst unter vollständiger Insulinschutz manchmal sehr deutliche Verschlechterungen der Kk-Toleranz sich einstellen. Niemand hatte Erfahrungen, wie solche Regime sich auf die Dauer auswirken. In Übereinstimmung mit meinen Untersuchungen mit TROPP stellten meine damaligen Mitarb. OBERDISCH u. BEVEL bei 233 genau kontrollierten Kranken unserer Diabetikerfürsorge fest, daß bereits bei 250 g Kk in den Jahren 1940—1943 eine deutliche Verschlechterung der Stoffwechsellage besonders bei leichten und mittelschweren Kranken gegenüber 1939—1940 mit 220 g eingetreten war.

Glücklicherweise haben die geschilderten Auswüchse der diabetischen Therapie bei Zuckerkranken heute unter wieder normalen Ernährungsverhältnissen nur noch ein historisches Interesse, wenn sie auch noch in dem Verblatt des Insulinkomitees von BERTRAM mit seinem Eintreten für 250—350 g Kk einen gewissen

Nachklang besitzen. Ein Gutes haben sie immerhin gehabt. Sie haben gezeigt, daß die früher abnorm niedrigen K<sub>h</sub> Zuführen ohne Schaden auf 200—250 g erhöht werden können, sofern für eine völlige Kompensation des K<sub>h</sub> Stoffwechsels Sorge getragen wird.

8. Die sogenannte freie oder liberale (JOHN) Kost bei Erwachsenen. Die guten Erfahrungen mit K<sub>h</sub> reicher Kost bei Kindern veranlaßten 1933 STOLTE den letzten noch möglichen Schritt in dieser Richtung zu gehen, nämlich dem Kinde selbst die Bestimmung der K<sub>h</sub> Menge zu überlassen. Das bedeutet, daß es davon so viel essen darf, wie es mag, selbst Zucker, der allerdings später etwas eingeschränkt wurde. Zur Kontrollierung des K<sub>h</sub> Haushaltes wird Insulin gegeben, wobei es sich natürlich nicht vermeiden läßt, daß zeitweise oder immer Hyperglykämie und Glykourie bestehen, was aber nicht weiter tragisch genommen wird. STOLTE begründet sein Vorgehen mit dem zweifellos größeren K<sub>h</sub> Bedarf für den Körperaufbau von Kindern, den körperlich und seelisch tätigen Zwang einer an K<sub>h</sub> stark eingeschränkten Diät sowie die guten Entwicklungen der Kinder und ihrem meist guten Allgemeinbefinden.

Wenn die Behandlung wirklich gewissenhaft durchgeführt werden soll, was im häuslichen Milieu praktisch fast unmöglich ist, so stellt sie enorme Anforderungen an die Betreuer der Kinder (mehrmals täglich Insulininjektionen und 3mal täglich Urinkontrollen). Alle theoretischen Bedenken vor allem hinsichtlich der infolge wechselnder Nahrungsaufnahme schwer richtiger, zu bestimmender Insulinmenge scheinen in der Praxis kaum in Gewicht zu fallen, so daß die anfangs sehr große Skepsis gegenüber diesem revolutionär wirkenden Verfahren nach und nach in manchen Kreisen der Kinderärzte weitgehend verschwand. Eine weitgehende Ablehnung erfolgte durch ERNST MÜLLER aus der POMMERSCHEschen Klinik sowie neuerdings (1944) durch G. EYOLFSON, Lund. Bei einer Pundfrage, die M. BÜRGER für sein Diabeteferat auf dem Wiesbadener Kongress für innere Medizin 1937 anstellte, traten von 27 deutschen Endokrinologen für freie Kost ein. Heute dürften wohl mehr sein.

In letzter Zeit ist vor allem WEISE aus der DR. RUDOLPHschen Klinik sehr warm für diese Behandlungsmethode eingetreten.

Im Auslande sind die Stimmen noch sehr geteilt. In den angelsächsischen Ländern überwiegen die ablehnenden Stimmen, unter denen besonders die von JOSEPH u. Mitarb. sehr ins Gewicht fällt. JOSEPH äußerte dazu einmal mündlich: es kam ihm bei der freien Kost vor, als wenn ein Mensch sich von der Höhe eines Wolkenratters in die Tiefe stürzt und wenn er in der Höhe des 10. Stockwerks angekommen ist, ruft: „Bisher hat es noch gut gegangen!“ mit anderen Worten: niemand weiß, wie dies Pégime sich auf die Dauer, vor allem hinsichtlich der verhängnisvollen Spätkomplikationen auswirkt. Das kann erst nach mindestens 10-jähriger Dauer der Behandlung beurteilt werden.

Auch CONSTANT lehnt die freie Kost ab. RODRIGUES berichtet über auffallend starke Neigung des Kindes zu Ödemen und Hepatomegalie bei freier Kost. Aus Skandinavien haben vor allem LARSEN, LICHTENSTEIN u. Mitarb. (1941 und 1942) an Hand eines sehr großen, lange beobachteten Materials über sehr günstige Erfolge berichtet. In 247 Fällen mit freier Kost und Protaminzinkinsulin behandelten diabetischen Kindern mit 10—20-jähriger Dauer des Leidens betrugen die Mortalität 6,9%, die proliferierenden Petanitis 12,1%, die Gefäßverkalkungen 14,3%. Ich selbst verfüge über keine eigenen genauen Erfahrungen, habe aber aus der Literatur den Eindruck gewonnen, daß die Methode wegen ihrer zweifellos großen Vorteile wohl wert ist, noch weiter ausprobiert zu werden.

# Die Krankhesten des Kohlenhydratstoffwechsels

Wie steht es nun mit der sog freien Kost beim Erwachsenen? Obwohl bei diesen die Verhältnisse in vieler Beziehung anders sind lag doch angesichts der guten Resultate bei Kindern der Gedanke nahe auch hier die sog freie Kost zur Anwendung zu bringen. KESTERMAN u BREYTAU u Mitarb sowie ENKELEWITZ setzten ihn vorsichtig in die Tat um und zwar als eine periodische Kur nicht als eine Dauerkost. BREYTAU mastete unter Insulinschutz seine Zuckerkranken 10-14 Tage mit so viel Kk (außer Zucker) wie die Kranken essen wollten. Dann aber wurde wieder auf 120-150 g hinuntergegangen. Auf Hyperglykämie und Glykourie wurde keine Rücksicht genommen.

In einigen Fällen besserte sich anfangs die Stoffwechselslage um sich dann allerdings wieder zu verschlechtern und einer neuen Periode mit freier Kost Platz zu machen.

BREYTAU u seinen Mitarb: KAISER u KRAUSE kam es schließlich nur noch auf eine möglichst hohe Kk Bilanz an. Die Berechtigung dazu suchten sie an einem kleinen ihnen immer gleichgültiger. Die Beobachtungen poliklinischen Krankengut zu beweisen ohne zu bedenken daß viele leichte Zuckerkranken längere Zeit ungestraft ihr Leben weitgehend ignorieren können. Auch die Tatsache daß 47% ihrer Kranken in der relativ kurzen Zeit Komplikationen der verschiedensten Art aufwiesen brachten ihnen anscheinend keinen Zweifel an der Richtigkeit ihres Vorgehens.

Auch ENKELEWITZ ging periodisch vor. Er begann mit zwei Vortagen und gab dann zu einer Standardkost mit 1-2 g Kk und der gleichen Menge Eiweiß pro kg mit 70 g Fett und 1500 Cal über. Auf eine Beseitigung der Glykourie wenn nötig mit Insulin wird Wert gelegt. Es schließt sich dann gegebenenfalls auch unter Insulinschutz eine Periode mit freier Kost an wobei sich in der Regel ergab daß nach Sättigung des Kk Bedurfisses (bis 400 g) schließlich eine Stabilisierung auf 160-200 g Kk eintrat.

In Amerika ist vor allem und fast ausschließlich eine Stabilisierung der freien Kost auch beim Erwachsenen eingetreten. Er verfügt in der 1. Serie über 48 Kranke mit 10-jähriger Beobachtung. Sie konnten Kk ad libitum essen um bekamen täglich eine Injektion von Insulin oder Mischinsulin. Er meist unter herrschenden Ansicht eine Hyperglykämie als harmlos an. Die meisten unserer dieser abweichenden Meinung sei auf seine Stellungnahme in SOSKOW'S Progress of clinical endocrinology verwiesen. Eine Diskussion mit seinen meist abgelehnten Argumenten scheint mir an dieser Stelle überflüssig.

Wenn auch im Krankengute von TOLSTOI mit freier Kost bei Erwachsenen die Komplikationen nicht häufiger und schwerer waren als bei totaler Behandlung des Dm so ist doch das Material viel zu klein und die Beobachtungszeit im Hinblick auf die Spätkomplikationen zu kurz. Die Ablehnung der freien Kost durch JOSLY u Mitarb gilt nicht nur für Kinder sondern auch für Erwachsene. Auch JOSLY u TOLSTOI teilen die Erfahrungen bei 7 Diabetikern mit 14-37-jährigem Bestehen der Krankheit mit. Bei freier Kost dauerte die Hyperglykämie mehrere Jahre. Bei 3 konnte das Insulin reduziert werden bei 2 blieb es konstant bei 2 mußte es etwas erhöht werden. In der Schweiz hat kurzlich R. COVATSI sich gegen die freie Kost gewandt da er oft progressive Verschlechterungen sah. Er wendet sie zwangsweise nur da an wo die gestiegenen Kraft und die ökonomischen Verhältnisse die Durchführung einer anderen Diättherapie nicht ermöglichen oder absichtlich bei alten Leuten deren Krankheit erst jenseit der siebziger Jahre auftritt.

Zusammenfassend laßt sich hinsichtlich der freien Kost nach dem heutigen Stand der Dinge wohl sagen, daß man berechtigt ist sie bei Kindern noch weiter auszuprobieren, daß aber vor einer Verwendung bei Erwachsenen besonders in der allgemeinen Praxis gewarnt werden muß.

#### 88) Die Verwendung anderer Zuckerarten als Glucose (Fructose Galaktose Pentose)

In den letzten Jahren werden in zunehmendem Maße auch andere Zuckerarten als Glucose bei Diabetikern verwandt. Es sind dies Fructose, Galaktose und Pentosen.

Was zunächst die *Fructose* (Lävulose) betrifft, so haben schon BOUCHARDAT (Z) KULZ (Z) MIKOWSKI (Z) u. a. festgestellt, daß sie beim Diabetiker günstiger wirkt als die rechtsdrehende Glucose.

Wir wissen heute vor allem durch die Untersuchungen von LEUTHARDT u. Mitarb., daß die Lävulose auf einem anderen, auch für den Zuckerkranken gangbaren Wege in der Leber abgebaut wird als die Glucose und zwar durch das Ferment Fructokinase (Naheres darüber im theoretischen Teil des Kk-Stoffwechsels S. 535).

C. v. NOORDEN u. ISAAC (Z) gaben bei drohendem Koma oder im Koma selbst schon vor der Entdeckung des Insulins mit einem gewissen Erfolge 80–100 g Lävulose in Limonade oder parenteral intravenös als 7%ige Lösung.

JOSLIN u. Mitarb. (Z) sahen selbst bei schweren Zuckerkranken eine gute Ausnutzung, die bei Mengen von 150 g pro kg bis zu 88% betrug.

STUHLFAUTH beschäftigte sich in mehreren Arbeiten (1901–1902) mit dem günstigen Einfluß der Fructose bei Gesunden und Kranken (vgl. auch LASON u. Mitarb.).

PLANCHERD u. MOESCHLIN fanden, daß bei mittleren Gaben von Lävulose von Zuckerkranken nur 2% wieder ausgeschieden wurden. Der Insulinbedarf erhöhte sich dabei nicht, konnte sogar manchmal herabgesetzt werden.

J. HILLER (unter JAHN) veröffentlichte kürzlich vergleichende systematische Untersuchungen über die Verwendung von Glucose bzw. Fructose bei Diabetikern und Gesunden (vgl. auch E. HILLER u. STRAUSS sowie MILLER u. Mitarb.). In der Lävulosegruppe stieg bei Belastungen mit 60–140 g die Glucosurie erheblich später und in geringerem Maße als in der Glucosegruppe bei 60–140 g Glucose. Bei 20–90 g blieb sie überhaupt aus. Besonders günstig wurde die Acidose beeinflusst. HILLER folgert aus seinen Arbeiten, daß sich die Lävuloseverwertung des Diabetikers von der des Gesunden nicht unterscheidet. Eine Erweißersparnis wurde durch ELMAN u. a. festgestellt. Nur SMITH, BRALLAND, FROST kamen bei einem Vergleich von intravenösen Gaben von Invertzucker und Glucose bei Normalen zu einem entgegengesetzten Resultate.

Die Deutsche Lävulosegesellschaft (Boehringer & Söhne Mannheim) bringt sehr wohlgeschmeckende Fructosepräparate (Lävoral, Lävosan) in den Handel, welche in Mengen von 50–80 g Lävulose in mehrfachen Dosen verteilt über einen Tag von den meisten Diabetikern ohne Schaden genossen werden können. Auch die oft günstige Wirkung des Honigs (BAUWIGARTEN, KOCH, WENNIG u. a.) ist wahrscheinlich durch den hohen Fructosegehalt bedingt.

Als weiterer Zucker sei erwähnt das *Inulin*, aus dem bei der Hydrolyse Fructose entsteht. Es ist vor allem in der Erdartischecke (Topinambur) erhalten. Die gute Verwendung beim Diabetiker (Anstieg des respiratorischen Quotienten) wie ein CARPENTER u. POOT nach.

Neuerdings ist KLIPPER SONNENBERG wieder warm für Topinambur wegen seiner günstigen Wirkungen eingetreten, aber der fide Geschmack dieser Knolle steht einer weiten Verbreitung im Wege.

# Die Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels

Auch die Galaktose früher abgelehnt wird neuerdings wieder von verschiedenen Seiten (KOSTERLITZ u. WEDLER, DEVEL u. a.) empfohlen. In Mengen von mehrfach täglich 10–20 g gegeben machen sie kaum Glukose und H<sub>2</sub>perikämie und wirken antiketogen und eiweißsparend. Schließlich seien noch die Pentosen erwähnt. 1892 verwandte ESSERT sie zu erst bei Diabetikern mit anscheinend günstigem Erfolge, aber die Nachprüfungen sind so widersprechend, daß dieser funktionsfähige Zucker in Vergessenheit geriet. Erst 40 Jahre später nahmen GRAFE u. PERLMEYER mit der Lylose einen neuen Versuch an. Sie erbrachten den Nachweis, daß dieser sehr gut verwertet außer Zucker im intermediären Stoffwechsel des Diabetikers sehr gut verwertet wird, daß er weder Glukosurie noch Blutzuckererhöhung macht, so daß er in Mengen von 30–60 g/Tag von Zucker erkrankten jeder Art bedenkenlos genommen werden kann. Große Dosen empfehlen sich nicht, da oft Durchfälle eintreten. Ein Nichtteil ist, daß sowohl beim Normalen als auch beim Diabetiker etwa 30 bis 40% der Pentose im Harn wieder ausgeschieden werden, so daß hier leicht eine Verwechselung mit Glukose entsteht. FREY u. DELVIS (unter HEILMEYER) in einem Gutachten 1905 an der JOSEPHSchen Klinik sowie kurzlich (1906) F. WERNER haben unsere Angaben in vollem Umfang bestätigt. Die Nahrungsmittelfabrik von Oetker in Bielefeld und die Carbo Werke in Lubeck (letztere unter dem Namen Loosan Diabetikerzucker) bringen wohlgeschmeckende Lylose in den Handel.

## ee) Die Darreichung besonderer Kohlenhydrate und Kohlenhydratabkömmlinge (Inhydrolyser, Sionon, Oxanthin)

Unter dieser Rubrik seien eine Reihe von therapeutischen Bestrebungen zusammengefaßt, die nicht die Absicht haben, besondere Diathesen zu verordnen, sondern Kohlenhydrate und kohlenhydratartige Substanzen ausfindig zu machen, die den Zuckeraushaushalt des Diabetikers nicht belasten und so als Ersatzmittel für die gewöhnlichen ungünstig wirkenden Kohlenhydrate dienen können. Sie eignen sich im allgemeinen sowohl für kurzfristige wie für langdauernde Verwendung. Seit der Entdeckung des Insulins haben sie allerdings weitgehend ihre Bedeutung verloren.

Von der durch gewisse Versuche von BALMOIRTEN nahegelegten Erwagung ausgehend, daß bei der guten Oxidationsfähigkeit des diabetischen Organismus im allgemeinen vielleicht schon geringfügige physikalische und chemische Umwandlungen des Zuckers genügen um Glykose für den Zuckerkranken zu machen, dabei fest, daß dieser karamelierte Zucker aber keinen Schmelzpunkt und stellte nicht steigt und die Acidose oft günstig beeinflusst. Der Zucker muß daher natürlich bis zum Verschwinden der Gärung umgewandelt werden. Ein auszeichnetes wohlgeschmeckendes Karamelpräparat, das Karamose von E. Merck steht heute wegen der teuren Herstellungskosten leider nicht mehr zur Verfügung. Doch ist die Herstellung auch in der Küche ohne Schwierigkeit möglich. 50–100 g Karamel enthält auch mehr, werden auch vom schweren Diabetiker fast unmerklich gut assimiliert. Alle Nachuntersucher stimmen im Prinzip zum gleichen Ergebnis. Die Untersuchungen über die Natur dieser Substanzen und den Mechanismus ihrer Wirkung führten GRAFE u. KERN zur Feststellung, daß die Träger dieser merkwürdigen Eigenschaften innere Anhydride des Zuckers, sog. Glykose sind, vor allem α-Glykose und Lävoglukose, neben ihren Polymerisationsprodukten. Damit war gleichzeitig der Weg zu einer Anhydridkohlenhydrattherapie mit reinen Substanzen gegeben. PICTET u. Vitarb sowie KERN haben für die

Reindarstellung, auch technisch brauchbare Verfahren angegeben. So sind verschiedene Anhydrosucker unter dem Namen Maltose, Saccharosan, Salabrose usw. in den Handel gekommen. Seit dem zweiten Weltkriege werden sie allerdings noch nicht wieder hergestellt. Am meisten Verbreitung hatte die Salabrose gefunden, ein nach dem Verfahren von KERR hergestelltes Polymerisationsprodukt von  $\alpha$ -Glykosan, dem Anhydrotraubenzucker. Es wird als Tetraglykosan bezeichnet, enthält aber wie Untersuchungen von DIETERS an unserer Klinik zeigten, daneben auch andere Polymerisationsprodukte, vor allem das Diglucose, an das am besten resorbiert wird und die günstigsten Eigenschaften entfaltet. Je höher die Polymerisationsprodukte um so ungünstiger die Resorption. Die Salabrose wird nur zu 40—50 % resorbiert.

Die günstigen Wirkungen dieser Anhydrosucker wurden allgemein anerkannt (s. von KLEMPERER, LUBBE, NOORDEN, NOTHMANN u. KUHN, KLEPPE u. SCHILLING, NONNENBRUCH, GRAFE [Lit. bei E. GRAFE (6)] u. a.) u. NOORDEN gibt Salabrose in größeren Mengen nur in leichten Fällen zu geben, da er bei schweren Fällen vereinzelt bei längerer Darreichung Wiederanstieg der Glykämie und Acidose sah. Die verwandten Mengen betragen 50—100 g, manchmal auch mehr. Salabrose ist am meisten in der Schokolade in den Handel, wobei natürlich der Kohlenhydratgehalt des als Bindemittel benutzten Kakao (bei Puderlakao 10 %) in Rechnung gestellt werden muß.

Ähnlich wie der Zucker, wenn auch leider nicht so weitgehend, können auch die Polysaccharide der Cerealien (Brot, Kartoffeln, Pers., Cies, Hafer u. a.) durch intensiven Rostprozeß für den Diabetiker nutzbar gemacht werden (E. GRAFE, MAHLER u. PASTERNY, NOORDEN u. ISAAC u. a. [Lit. bei E. GRAFE (4, 5)] u. GOTTSCHALK bestätigt das). Die Firma Thiemhardt Cannstatt brachte früher einen genügend gerösteten und doch schmackhaften Toast in den Handel, doch empfiehlt es sich in jedem Einzelfalle besonders bei Schwerkranken die Bekommlichkeit vor der Verordnung genau zu überprüfen.

Unter dem Namen *Sionon* wurde ein andere Zuckerderivat, ein Zuckeralkohol (das d-Sorbit), einer Anregung THANNHAUSER folgend von den I. G. Farbenwerken Ludwigshafen hergestellt. Es ist auch jetzt wieder erhältlich, am zweckmäßigsten in Form der sehr wohl schmeckenden Siononschokolade der Frankfurter Werke Würzburg. Die Substanz schmeckt angenehm süß und ist calorisch hochwertig (390 Cal pro 1 g). Sie wird gern genommen, nur bei einmaligen großen Gaben (über 100 g) können dyspeptische Beschwerden auftreten, die durch Verteilung über den ganzen Tag sich vermeiden lassen. Die gewöhnliche Dosis ist nach unserer Erfahrung nach 47 Patienten (Dr. REINWALD) 50—70 g. Ein kleiner Teil wird wie der im Harn ausgeschieden. Glykämie und Blutzucker werden auch bei längerer Darreichung nicht nennenswert beeinflusst, nur DONHOFFERS fanden deutlichere Hyperglykämien. Der Anstieg des respiratorischen Quotienten und die Möglichkeit hypoglykämischer Symptome zu beseitigen spricht für eine Oxidation im Organismus. Leider fehlt eine sichere antiketogene Wirkung. Abgesehen von diesem letzteren Mangel lauten die Prüfungen des Sionons günstig, so daß hier zweifellos ein sehr zweckmäßiges Süß- und Zuckerersatzmittel vorliegt.

Einen anderen Weg der Kohlenhydratersatztherapie schlug ISAAC ein. Er wählte auf Empfehlung von E. FICHER eine Triose, einen dreigliedrigen Zucker, das Dihydroxyacetone, mit der Formel  $\text{CH}_2\text{OH}-\text{CO}-\text{CH}_2\text{OH}$ . Unter dem Namen *Oxanthin* brachten es früher die I. G. Farbenindustrie Abteilung Hoechst in den Handel. Oxanthin ist weißlich und besitzt einen kühlenden süßen Geschmack. Es erhöht etwas den Blutzucker und kann die Glykämie steigern, dagegen wirkt es ausgesprochen antiketogen. Wegen seines eigentümlichen Geschmacks kommt es kaum als Zuckerersatz in Betracht (Lit. und eigene Versuche bei GOTTSCHALK).



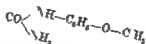
# Die Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels

Substanz Da von vielen Zuckerkranken der besonders gefährliche Zucker sehr entbehrt wird und oft die Mittel zur Beschaffung außer harmloser Kohlenhydrate wie Tosen oder Abkohlungen wie Sionon fehlen kommen schon seit über 60 Jahren [ältere Lit bei B. N. V. V. V. (Z)] sehr zweckmäßige Substanzen in den Handel und die Saccharin (HERMES ETAS [Schweiz]) u. a. Chemisch sind es aromatische Aminokörper Die Formel

für Saccharin ist



für Dulcin



Die Süßkraft ist außerordentlich stark bei den Saccharinen das 100fache des Zuckers 0,3 g Dulcin entsprechen der Süßkraft von 70 g Zucker Man kommt daher mit sehr kleinen Mengen aus Kochen vertragen die Süßstoffe nicht Art u. H. Art haben eine blutzuckersenkende Wirkung des Saccharins beschrieben soll LICKERT beobachtete einen diuretischen Effekt Diese Stoffe sind auch bei langem Gebrauch in den üblichen Mengen absolut harmlos Ob der Zuckerkrankheit verwendet soll ist lediglich eine Geschmacksfrage und hängt im wesentlichen davon ab ob die Verwendung von solchen künstlichen Süßmitteln oder der Verzicht auf süße Speisen oder Kompotte das kleinere Übel ist Manche Menschen stört auf die Dauer ein etwas scharfer Nachgeschmack der zumal bei größeren Mengen oder ungleicher Verteilung der aufgelösten Tabletten in die Erscheinung tritt Die genannten Süßstoffe dürfen nicht mit den Speisen gekocht werden

## (7) Zusammenfassendes über die diätetische Behandlung

Überblickt man die in den vorhergehenden Seiten kurz beschriebenen diätetischen therapeutischen Bestrebungen so erhält man ein außerordentlich buntes oft bizarres Bild Bei der Fülle der Gesichte ist zu bedenken daß der Hauptteil der Pegime aus der Vorinsulinära stammt d. h. aus der Zeit in der man dem Diabetiker nur auf diätetischem Wege beikommen konnte Noch erstaunlicher und aber die Widersprüche der einzelnen Pegime wie sind so gewaltig daß sie zum Teil auf der ganzen Linie genau das Gegenteil von einander verlangen Man bedenke nur die diametralen Gegensätze der Verfahren von PERRIN (kohlenhydrat und eiweißreiche Magerkost) und von PORCES (kohlenhydrat und eiweißreiche Fettkost) Dazu kommt daß für jedes Verfahren gute theoretische Gründe und gewisse praktische Erfolge im Feld geführt werden Angesichts der verwirrenden Sachlage wird das oft recht weitgehende Resentiment das man bei vielen praktischen Ärzten findet gegenüber der Behandlung dieser Krankheit bei Fachärzten der inneren Medizin gegenüber der Behandlung dieser Krankheit findet emigrieren wie er standlich Der ambulante behandelnde Arzt ist auch tatsächlich in einer ungenügenden Lage selbst wenn er zu dem Schluß kommt daß es fast gleichgültig ist wie er es anfangt da doch anscheinend jeder Weg zum Ziele führen kann Wie soll er sich verhalten? Da er nicht alle Pegime beherrschen kann erst recht nicht — was

kaum dem feinsten Kenner der Krankheit möglich ist — in jedem Einzelfalle herauszufinden vermag welches Verfahren sich gerade für den betreffenden Kranken eignet so kommt er um einen gewissen Schematismus nicht herum. Da die Erfahrungen der Medizin immer wieder zeigen daß die Vertreter der äußersten Extreme auf die Dauer nicht Recht bekommen so wird er nach dem alten Worte *medius tutissimus ibis* am besten einen Mittelweg einschlagen. Am zweckmäßigsten erscheint mir dafür das Zugrundelegen der obengenannten Standardkost sei es mit sei es ohne Insulin. In mindestens 90% der Fälle wird er damit zum Ziele kommen für den Rest käme die Durchprobierung der Sonderverfahren in Betracht. Einfacher ist die Frage der Ersatzkohlenhydrate zu beantworten. Sie sollten am zweckmäßigsten wohl in Form von Salabrose und Sionon überall da zur Anwendung kommen wo die Menge der gestatteten Kohlenhydrate nicht ausreicht und Zusätze wünschenswert sind oder wo die Insulinmenge gespart oder herabgesetzt werden soll. Im übrigen ist immer zu bedenken daß durch das Insulin die diätetische Behandlung in vieler Beziehung außerordentlich vereinfacht worden ist weil sie in jedem Falle wenn nötig durch das Insulin ergänzt bzw. korrigiert werden kann. In Zukunft sollte man von der Fructose mehr Gebrauch machen als bisher.

## Literatur

### Erster Teil

I Zusammenfassendes über die neuesten Arbeiten über Diätbehandlung des Dm bei  
 LICKINT Münch Med Wschr 1937 I 3 u Lit in der 601 genannten Monographie

### Zusatzbesten

ALLEN F M (1) *Glycosuria and diabetes* Boston 1913 — ( ) *Boston Med J* 1  
 241 (1916) — (3) *J Amer Med Assoc* 4 271 (1910) — ATHANASIOU A *Dtsch Arch klin*  
*Med* 1 355 (1937)

BAISSET A et CH DARNAND *Ann Méd* 43 139 (1938) — BARTELHEIMER H (1) *Dtsch*  
*Arch klin Med* 18 546 (1938) — ( ) *Med Welt* 1937 I 167 — BECKER CH *Arch Ver*  
*d ärzh 56* 960 (1934) — BLUM M h m e l Wschr 1911 96 — BOUCHARDAT A  
*Dela glycosurie chez diabète sucré* S 154 Paris 1875 — BREYANO C (1) *Dtsch med Wschr*  
 1937 I 365 409 1936 II 1409 — (2) *Z exper Med* 99 6 7 (1936) — BREYANO C u  
 C v KAISER *Dtsch med Wschr* 1937 I 913 — BURGER M Di Ernährungsbildung  
 der Zuckerkrankheit und anschließend Diskussion Verh 40 *Dtsch Ges inn Med Wien*  
 Baden 1937 S 3

CARPENTER J M and F FOOT *Arch Int Med* 4 64 (1918) — CUNSTAM G P *Nähr*  
*ung mittelstabellen für Zuckerkrankhe* Basel Schwabe 1919

DEUEL H J M GULICK and J b BUTTS *J of Biol Chem* 98 333 (1933) — DRPISCH F  
*Frz inn Med* 48 1 (1933) — DIENST C (1) *Dtsch med Wschr* 1937 I 710 — ( ) *Klin*  
*Wschr* 1941 I 808 — DURING E v Ursache und Heilung des Diabetes Hannover 1868

ELSTEIN E *Virchows Arch* 19 401 (1893) 13 368 (1903) 141 361 (1893) — ELEDY  
 E *Klin Wschr* 1937 I 334 — FRKELENTZ B *Dtsch med Wschr* 1937 II 1921

FALTA W M *Ilf chtekuren bei Diabetes mellitus* Belin u Wien 1919

FEYELIN *Atlant Med J* 133 733 (1939) — GOTTLEBE P *Z klin Med* 133 739 (1939) —  
 GOTTSCHALK A D Bedeutung der Ersatzkohlenhydrate für die Praxis und Theorie der  
 Zuckerkrankheit *Er inn Med* 36 56 (1939) — GRAFE E (1) *Munch med Wschr* 1914 II  
 1433 — ( ) *Dtsch Arch klin Med* 116 437 (1914) (Caramel) — (3) *Dtsch Arch klin Med*  
 143 I (1913) (großte Kohlenhydrate) — (4) *Frz med Wschr* herausgeg von Th BRIGSCH 449  
 (194 ) — ( ) *Klin Wschr* 1937 I 1 40 (Lentonia) — (6) Über den gegenwärtigen Stand der  
 Diät und Insulintherapie beim Diabetes des Erwachsenen *Klinische Fortbildung Neue*  
*Deutsch Klinik Frz Bd* 3 5 06 1939 — GRAFE E u H FEINWEIN *Dtsch Arch klin*  
*Med* 1 3 646 (193 ) — GROTE L R (1) *Neuzeitliche Diätetische Behandlung* *Er inn Med* 18  
 301 309 (1933) — (2) *Med Welt* 1937 Nr 1 2 u 7 — GROTE L P u F KLENLE  
*Dtsch Z f Verdau u w Krkh* 8 7 (1914) — GULICK Cure de diabète *Soc de Ther* 3  
 1 (1908)

ISAAC S u E ADLER *Klin Wschr* 1924 II 108

KERN J (1) Z exper Med 43 40 (1904) — (2) Tier Gegenw 1907 30 19 61 — KESTERMAN G (1) Pathologie 11 43 (193) — (2) Fortschr Tier 1' 44 (1936) — KETZ H u H WADLFF Z exper Med 57 397 (1913) — KRAVITZ H Z klin Med 17 89 (1937) — KULZ F Le Frage zur Pathologie und Therapie des Diabetes Bil 1 S 1 Marburg 18 4

JABBE M Arch d's Mal Appar digest 909 (1939) — LACH F Klin Med 19 1 (190) — LAUTITZEN M Ugekr Laeg (lan) 1330 31 259 Ref Kongreßzbl inn Med 100 493 (1939) — LAWRENCE R Special Report series of the Medical Research Council London 19 9

MARTIN P Hoyerer Z 245 94 (1937) — MARF E I Di h med Wschr 19 4 143 19 6 816 — MARKS E and F C Young J of Endocrin 1 40 (1949) — McLEVER J S Nutrition and health and disease Ed 2 Philadelphia London W B Saunders Company 1941 — MILLER W and other J Clin Invest 11 11 (1932) — MOSKOWITZ F Z klin Med 131 649 (1937) — MORSE P V Med 2 10 9 371 60 (190) — MULLER L (1) Wschr Kinderheilk 1 331 (1936) — (2) Di el med Wschr 124 1453

NEUBERGER and MARS J Arch Int Med 647 (190) — 649 (191) 99 97 (1914) — (1915) — NORDEY C (1) Berl klin Wschr 1903 Nr 26 — (2) Med Klin 1914 Nr 10 3 — NORDEY C u S ISSAR Vorlesungsbuch und d'ct über Leber für Zuckerkrankke 9 10 A B Berlin 1937 — NORDEY C u C LAMPÉ The Gerw 1910 H 4

OKRY J of Biol Chem 34 33 (1919) 19 149 (1919) — OSHIMA M T Tenshoku u MATSUTANI Med Klin 1914 67

PETRE M (1) Diabetesstudien Kopenhagen C Jendliche Bogardiel 19 3 — (2) Diabetes on diabetes Vrtro n 19 4 — (3) Über Lebersekretion in der Behandlung des Diabetes grav 2 Aufl Halle Marhold 19 — (4) Monat med Wschr 19 11 — IELF P K u F S HOLL W n Arch inn Med 1 13 (1937) — POCETU J ARPER Lb bei ZEMPEL ABDELHALDFA Handbuef i rtiolog den Arbeitsmethoden Abt I Teil 11 1 543 10 — PLANCHARD I u MORSCHLAW Schweiz med Wschr 19 1 8 — PORZES O u D ADLERBERG Die Behandlung der Zuckerkrankheit mit fstarmer Kost Lb u Wien Leben t Schwarzberg 19 9 — PUTZ O Z klin Med 11 601 1336

RECHLE H Di el Arch klin Med 184 61 (191) — ROSEN M Med Klin 1907 808 — ROSENFELD C Arch i rtiolog 113 (1916)

SANDER F Ergebnisse der gemeinsamen Arbeit von Naturforscher und Chirurgen Bil 1 1910 — SANDER W D L R BLOTHERICH and LOWERY J Amer Med 1 1 14 (1936) — SCHILLONG F Klin Wschr 19 1 97 — SCHERF I Monat med Wschr 1936 1 30 u Med Welt 19 1 43 — SCHUTTENELN 4 M J Kl 10 1 43 — SMITH J of Biol Chem 8 (191) — SMITH J S J M BRIDG and I FROST Surg 31 70 (191) — BOSKIN S Pro re n in der Erber 9 11 v York (1937) — STEPP W J KLINAR u H SCHRODER Die tammne und die klinische Anwendung 7 Aufl Stuttgart Frlmanns Enke Bil 1 1914 Bil II im Dr u ST LYE K (1) Med Klin 1933 88 81 — (2) Neue Deutsche Klinik Ed 9 S 164 (1933) — STOLTE K u J WELK Die Behandlung der kindlichen Zuckerkrankheit bei fre gewählter Kost Frg nn Med 1 14 (1939) — STRUBER W Med Welt Nr 47 (1915)

THANNHAUSER S J u M JENKE Arch exper Path u Pharmacol 110 300 (191) — THANNHAUSER S J u H MEYER Blut und Wschr 1936 3 6

WAGNER R J WARKANY Z Kinderheilk 44 9 (1907) — WENIG F Wschr klin Wschr 193 110 — WILDER R Amer Med Assoc 1 10 (191) — WILSON A Z klin Med 136 (133) — WITKOWITZ u STRASSER Zbl v ere Med (1939) — WOODHATT R F Arch Int Med 1 1 (1911)

YAMAZAKI I Yokohu J Exper Med J 68 (1939)

## Zweiter Teil

BAUERTEN F Die Ullsation des Zuckers Ärztl Ftsch 4 41 5 (1906) — BERTRAM F Merkblatt über die Behandlung der Zuckerkrankheit (Grundriss der Inulintherapie) Di h med Wschr 1919 618 — ABC für Zuckerkrankke 3 Aufl Stuttgart Georg Thieme 1937 — BUCHNER O D s Heilfasten und seine H fmethoden 2 Aufl Stuttgart Lepr u Hippocrateverlag 1936

CONSTANT R Ist fre Kost für die Behandlung des Diabetes mit Insulin gegeben? Schweiz med Wschr 1914 1103 — Leitfaden für Zuckerkrankke 2 Aufl B sel Benno Schwabe & Co 1931

- DAPTAUD C u Mitarb Semaine Hôp 1948 43 --- DOVHOFFER Sz u M Dt ch Arch klin Med 16 52 (1930)
- ELMAN P Ann Surg 136 4 63 (1922) — ENGLESON G Studies in diabetes mellitus Lund Berlin, La Boktryckeriet 1954 Acta medicologica Suppl (1942)
- FALTA W Was behandle ich die Zuckerkrankheit zeitgemäß? Wn klin Wochr 19415 — FECHTIGER O Die Ernährungsländlung der Zuckerkrankheit in Krieg und Frieden Dtsch Z Verdau u w Krkh 99 (1943) — Food and nutrition board Ser 115 National Research Council Washington 1943 — FORSYTH C C u a Diet in diabetes Brit Med J 1951 109 — FREY J u L DELIUS Gutachten über die Verträglichkeit von Xylose und ihre Anwendbarkeit in der Ernährung des Diabetikers (Manuskript bisher nicht veröffentlicht)
- GRAFF T Die Artiskotid r Zuckerkranken Dt ch Ärztebl 4 154 (1944) — GRAYE E u C TPOFF Dreijährige Erfahrungen ein s K rpsdiabetikerstation Dt h Militärarz 9 73 (1944) — GUEST C Unre treated diabetes in the treatment of juvenile diabetes Amer Dietet 93 33 (1947)
- HAIST P E W CAMPBELL and C H BERT New Engl Med J 3 60 (1949) — HERSHEY and SOKIN Am r J Physiol 14 74 (1931) — HILLER J Z klin Med 133 38 u 39, (1935) — HILLER J u E STRAUSS Med Wschr 19 1 693 — HORN Z u Mitarb Eiweißbelastung probe bei Diabetikern Acta med (Stockh) 195 144 (1930)
- JOHN H J A liberal treatment of diabetes mellitus Amer J Med 5 37 (1948) — Further observation on the use of liberalized diets in the treatment of diabetes Ann Int Med 3 1018 (1931) — Up to four decade of hyperglycemia in diabetes without loss of carbohydrate tolerance Metabolism 1 400 (1952) — JONASTON J W and T H PYNARDON A diabetic patient on a high fat diet for 9 years without complications Proc Staff Mt Mt Mayo Clin 6 330 (1951)
- KAPFING A u H CH McLELLAN Über Kohlenhydratreiche Kalorienarme Diabetelekt Dtsch Z Verdau u w Krkh 1 19 (1935) — KATSCHE G Gegenwärtige Therapie der Zuckerkrankheit Med Klin 194 10 — KIRSTENMAN G Z klin Med 119 123 (1937) — KOCH F D Homöopathrat M. Woelke ein Mittel mit spezifischer Forderung der Zuckerfunktion Med Wschr 3 34 (1943) — KUN E and J HOWARD The influence of oral saccharin on blood sugar Proc Exp Biol Med 66 170 (1947) — KUPFER SOFFENBERG G A Prophylaktische Behandlung d Diabetes mellitus mit Artischocken Th r Gegenwart 1949 10
- LANSON Y A LICHTENSTEIN NIK ( PLOWAN D) generative vascular complications in juvenile diabetes mellitus treated with freediet Diabetes 1 449 (1952) — LEUTHARDT F u H TRSTA Helvet chim Acta 33 1919 (1950) 84 931 (1951) — LICHTENSTEIN A The treatment of diabetes in childhood Arch Dis Child 4 3 (1949) — Moderne Therapie des Kinderdiabetes Berl med Z 1 1 (1950) — LICKERT F Dt ch Gesundheitswesen 1948 4 — LOOS M Studies in the utilization of pentose 1 Congr of internat Diabetes Federation Verh 12 Juli 19
- McHARRY and PATTERSON Physiolog Rev 4 175 (1944) — MELLINGHOFF K Wegweiser für Zuckerkrankhe 4 Aufl München u Berlin Urban & Schwarzenberg 1951 — MORI u SPICKER Mitt Med G u Tokio 4 1 93 (1933)
- Nahrung u d Vahrerigfalt von Leben mitteln bearbeitet im Statistischen Reichsamt in Verbindung mit d m Peilungsgesundheitsamt (A JACOBS — O FLOSSNER) Heft Nr 11 zur Zeitschr Die Ernährung Leipzig, Johann Ambrosius Barth 1943 — NAGELBERG W Dtsch Ärztebl 14 150 (1945)
- OVERDISS K u H K BEEL Weitere Untersuchungen über die Ernährungs der Diabetikerbetreuung im Krge Ther Geu 1944
- PIRQUET C I WALKER Die Ernährung des Diabetikers Berlin Wn Urban & Schwarzenberg 1958
- RODRIGUEZ and BOOT New Engl J Med 145 38 — ROSENFELD G Kohlenhydratkuren Halle 5 M hold 1952
- SCHALLSEN H u H SCHALLER Klin Ernährungsmitteltabelle 6 verb Aufl Leipzig Johann Ambrosius Barth 1954 — STOLTE K D Behandlung m. zuckerkranker Kinder Fres med 144 181 — STUHLFAUTH A Ärztl Fortsch 414 (1951) — Med Klin 1 13 — Klin Wochr 1950 99
- TOLSTOI F The object of modern diabetes care Psychomatic Med 10 91 (1949) — Freed third diabetic patient Amer J Merism 50 6. (1950)
- UMBER F Dtsch Ärztebl 1943 15
- WELSE K Diabetische Kinder in Notzeiten Dtsch med Wschr 1943 115 111 — WENIG P Wien Klin Wochr 1954 248 — WILSON J J H F ROO and A MARBLE

### γ) Die Insulinbehandlung

Die Herstellung des beim Diabetiker vermindert gebildeten bzw. fehlenden für den normalen Ablauf des Kohlenhydratwechsels unerlässlichen Inkretes des Pankreas des sogenannten Insulins durch BANTING und BEST im Torontoer Institut von MACLEOD unter Beihilfe von COLLIP 1921 bedeutet den entscheidenden Fortschritt in der Diabetesbekämpfung und darüber hinaus eine Großtat der Medizin überhaupt. Die folgenden Ausführungen gelten lediglich den praktischen Fragen der Insulinanwendung bezüglich der Historie und der Theorie des Wirkungsmechanismus sei auf die Darstellung S 619 ff verwiesen. Der sehr wertvolle Beitrag des COLLIP für die Entdeckung beigesteuert hat ist kurzlich von H J PRATT ins richtige Licht gesetzt worden.

#### aa) Herstellung Chemie Präparate und Applikation des Insulins

Der nach langen Vorversuchen zwei maßigste Weg der technischen Herstellung des Insulins ist nach der Darstellung von MACLEOD in den Hauptzügen folgender: Gleiche Mengen in der Kälte frisch zerkleinerten Pankreasgewebes werden mit 90%igem Äthylalkohol versetzt und bleiben unter gelegentlichem Umschütteln 4 Std stehen dann wird die Mischung durch ein dünnes Leintuch filtriert und das nochmal filtrierte Filtrat von neuem mit der doppelten Menge 95%igen Alkohols zusammengebracht. Dabei werden die Eiweißkörper zum größten Teil ausgefällt während die wirksame Substanz in den Alkohol übergeht. Nach Beendigung der einige Stunden dauernden Eiweißzufällung wird wieder filtriert und nun das Filtrat durch Destillation im Vakuum bei niedriger Temperatur (18–30 °C) eingeeengt. Zweimalige Extraktion mit Schwefeläther beseitigt die Lipide. Die wäßrige Lösung wird dann im Vakuum zu einer pastenartigen Konsistenz eingeengt und diesmal mit 80%igem Alkohol versetzt die Mischung wird nun zentrifugiert. Die dabei sich absetzende klare alkoholische Oberschicht enthält das Insulin in wirksamer Substanz befindet sich dann im Präzipitat. Dieses wird in Wasser gelöst im Vakuum zu dem gewünschten Grade eingedampft und schließlich noch durch ein Berkefeldfilter hindurchgeschickt.

Dieses Grundverfahren ist in der Folgezeit in der einen oder anderen Richtung verbessert und verfeinert worden und es ist nunmehr gelungen alle störenden Beimengungen bis auf minimalste Spuren zu beseitigen. Viele große chemische Fabriken des In- und Auslandes stellen ihre Insuline im Prinzip nach der von BANTING und BEST angegebenen und von der Ely Lilly Company in Indianapolis im einzelnen ausgearbeiteten Verfahren dar.

Von deutschen Präparaten seien das Insulin Schering Kahlbaum der I G Farbenindustrie Abt Hoechst (Long Insulin) u. Depotinsulin Hoechst (Klar) Combinsulin Hoechst Insulin und Depotinsulin Horn und Brunnengraber genannt. Von guten ausländischen Präparaten seien außer dem klassischen Ely Lilly Insulin Leo Novum und Diasulin Lente Insuline (dänisch) Brand A B (Allen Hanbury London) Sandoz (Basel Nürnberg) Degewop (holländisch) Squipp Organon Jloglandol Grenzrich Norgine Prag Insulin Chemosan Wien Dravulin erwähnt. Bei den meisten von diesen besitze ich keine eigenen größeren Erfahrungen.

Die Prüfung der Güte und Frauchbarkeit der Präparate wird durch das zentrale Torontokomitee vorgenommen, das in den einzelnen Ländern nationale Unterkomitees hat, die hier die Beaufichtigung führen. Das Deutsche Insulin Komitee wurde von O. MENKOWSKI gegründet, dann von UMBEL und GRAFE geleitet.

1948 wurde es wieder neu gebildet und erweitert. Leiter ist Prof. KATSCH (Greifswald). Der gegenwartige Generalsekretär ist Dr. STEIGER, ALDT (München). Brauchbare Insuline haben die Bezeichnung geprüft vom Deutschen Insulin Komitee. Vor allen anderen ist zu warnen.

Die Prüfung geschieht in der Weise, daß je zwei Prüfer an mehreren genau in tierischgeprüfem Insulin eingestellten Kranken Testungen vornehmen, welche die gleiche Wirksamkeit wie die vorher verwendeten geprüften Präparate haben müssen.

ABEL ist es gelungen, daß Insulin chemisch rein zu gewinnen. Seit heute allgem. angewandtes Verfahren ist in den Grundzügen folgendes:

Das gewöhnliche Standardinsulin wird in verd. Essigsäure gelöst und nach Zugabe von Bromacetat losen durch sukzessive Zugabe von Pyridin und Ammoniak auf den elektrischen Punkt (pH 5,6) gebracht. Dabei fällt ein Pyridin- und Ammoniakniederschlag aus, von denen abzentrifugiert wird. Aus der überscheidend meist trüben Flüssigkeit schiedet sich dann ein fester Niederschlag der Insulinverbindungen in typischen Kristallnadeln ab. Zur endgültigen Reinigung vor allem von dem zugeetzten Brom wird das kristallinische Produkt in saurer Lösung noch einmal mit Pyridin und Ammoniak ausgefällt. Die Abscheidung beträgt etwa 15–20% des Ausgangsinsulins. Durch mehrfaches Waschen des Umkristallisierten läßt sich dann noch die verbleibende absolute Reinigung erzielen, die auch bei den empfindlichen Kranken keine Reaktionen mehr auslöst.

Chemisch ist Insulin ein Essigsäurekörper mit einem maximalen Molekulargewicht von 47–48000 bei einem pI 7,0–7,5 und einer Eisenzkonzentration von 0,4–0,9 (GUTFREUND weitere Angaben und Literatur bei WEITZEL, BRAND und LEIPERT).

Bei einem pH von 2,0–3,0 zerfällt Insulin in Bruchstücke mit einem maximalen Molekulargewicht von 12000. Es enthält nach CHIDNALL (Literatur bei ZEILE) 16 Aminosäuren, davon 18,6% Glutaminsäure, 15,7% Leucin, 13,0% Tyrosin, 1,5% Cystin, ferner Tryptophan, Oxyprolin und Methionin. Weitergehende Aufklärung über Anordnung der Aminosäuren im Insulinmolekül bei A. P. RYLE, SÄVGER und MARTIN (1935). Dabei handelt es sich um Polypeptidketten mit 1 bzw. 30 Aminosäurenresten verbunden durch Disulfidbrücken. Selbst der reinsten Präparate enthalten Zink, welche die inaktivierende Bindung an eine der freien Carboxylgruppen eingehen. Die Mengen schwanken zwischen 0,3–0,80% im Durchschnitt 0,5% (SCOTT und PARKER) oder pro 100 gerechnet 0,015–0,04 mg. Dieses Schmelzmetall spielt anscheinend die Rolle des Katalysators und kann in dieser Beziehung durch andere Schmelzmetalle Kupfer, Eisen, Nickel oder Magnesium, Cobalt, Cadmium unbeschadet seiner Wirkung ersetzt werden. Der Zinkgehalt läßt sich durch Zusatz neuer weiterer kleinen Zinkmenge (meist 1 mg pro 100 E) noch erhöhen und die Wirkung des Insulins dadurch verzögern. Bei der Oxydation des Insulins mit Ameisensäure konnte SÄVGER (Literatur bei ZEILE) unter Sprengung der Disulfidbrücken und Oxydation der Cystinbrücken zu Cysteinsäuren verschiedene Fraktionen gewinnen, von denen die A-Fraktion mit 1/4 der Gesamtmenge vorwiegend Cystein und Glykohl, die B-Fraktion zu 97% Phenylalanin und alle übrigen Aminosäuren enthält. Die Molekulargewichte von A sind 2900, das von B 4100.

Nachres über Präparate und Wirkungsstärke. Die Wirkungsstärke des Insulins wird in Einheiten ausgedrückt. Als Testobjekt diente früher das Kaninchen, das auch heute noch bei kritischen Präparaten nicht entbehrt werden kann. Unter 1 Kaninleinheit (alter Torontoeinheit) wurde ursprünglich die Menge

wirksamer Substanz verstehen welche nach subcutaner Injektion bei einem 24 Std hungernden Kaninchen von 2 kg in 4 Std den Blutzucker auf 0,043°, die eben krampfmachende Dosis herabsetzt

Die Definition einer Einheit hat dann verschiedene Wandlungen durchgemacht bis sie schließlich durch die Hygienekommission des Völkerbundes 1937 auf Grund der kristallinisch reinen gleichmäßig zusammengesetzten Präparate von ABEL die als Standard dienen auf

1 E = 0,045 mg Pankinsulin (1 mg = 22 IE) festgesetzt wurde

Das Standardtrockenpräparat von ABEL das in Toronto aufbewahrt wird ist also die Testsubstanz an der alle Präparate zu messen sind

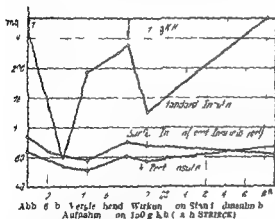
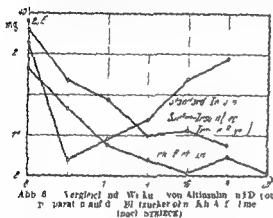
Die Nachteile des Altinsulins (Standardinsulin) und des kristallinen Insulins bestehen in einer zwar sehr starken aber flüchtigen Wirkung die in 3–4 Std ihr Maximum erreicht hat aber nach etwa 10 Std wieder abgeklungen ist (vgl. Abb 6a u b)

Um die um Überstände abzuheilen und die dadurch oft notwendigen häufigen Injektionen zu vermeiden setzten schon sehr frühzeitig Versuche ein um ein langsam und lang wirksames Insulin von Depotcharakter zu schaffen Von BERNARD STRAUSS HETVALL KLETEN u a (Lit bei E GRAFF u F STRIECK) wurden die verschiedensten Zusätze anprobiert Da diese mühevollen Untersuchungen heute nur noch historisches Interesse besitzen soll auf sie hier nicht näher eingegangen werden (Näheres bei GRAFF und STRIECK)

Die Lösung dieses wichtigen Problems ist das große Verdienst (1936) von HAGEDORN u Mitarb JENSEN KARRP

und WODSTRUP Nach vielen vergeblichen Versuchen gelangten sie schließlich zum Protamin einem schon 1868 von VIESCHER entdeckten und später vor allem von KOSSEL und seinen Schülern studierten N-reichen (25–30%) schwefelfreien stark basischen Eiweißkörper der bis zu 90% aus Diaminosäuren besonders Arginin Histidin und Lysin besteht (Lit bei HAGEDORN u Mitarb) Am zweckmäßigsten erwies sich wegen seiner geringen Lösung im Serum ein Protamin aus dem Sperma von Salmoniden da nunmehr die Depotsubstanz der modernen Protaminsuline darstellt Die Menge Protamin 1,2 mg pro 100 E ist sehr gering

Um die teuren Protamine zu umgehen veranlaßten die IG Farbwerke Hoechst als gleichwertigen Ersatz das Surfen (75% pro 1 mg Kristallinsulin) eine komplizierte cyclische Verbindung von antiepileptischem Charakter die Firma Schering das Urotropin (Neoinsulin) Eine durch besonderes Verfahren aus frischen Kalbpankreasdrüsen hergestellte Fraktion der IG Farbwerke das sogenannte



*Insulin* zeigte sogar Depotcharakter ohne irgendwelche Zusätze. Schließlich gelang es sogar ein völlig klares Depotinsulin herzustellen, das den großen Vorteil gleichmäßiger Verteilung im Lösungsmittel besitzt. Merkwürdigerweise haben sich die neueren Präparate nur in Deutschland eingebürgert. Das neueste und wohl beste Präparat der Hoechst Farbwerke ist das Longinsulin, das als erster BAYER-Präparat im großen Stile und mit glanzvollem Erfolge angewandt und das sich auch bei uns (z. B. H. W. BELLWINKEL [1934], PFEIFFER u. SCHOPFING) sehr bewährt hat. Die nach kurzer Steigerung langsam blutzucker-senkende langdauernde Wirkung des Protaminzinkinsulins ist auf Abb. 63a u. b gut ersichtlich. Die Wirkung der genannten deutschen Präparate ist im Prinzip die gleiche (UMBEI, KATSCHEWSKY).

In den letzten Jahren sind vor allem in Amerika und Danemark neue Depotinsuline hergestellt (Lit. bei WEITZEL), so das Globinsulin (1939) von FEINER, MARPLE und LANG. Es enthält einen Zusatz von 3,9 mg % Globin aus Rindererythrocyten und 0,3 mg Zink pro 100 F. Die Nachprüfungen von BAUMANN, OSENTHAL, SIMONSEN, PABINOWITSCH, MUNDY, WACHSPEL u. SHEPPE, LAWRENCE u. WILDL u. a. [Lit. bei JOSLYN u. Mitarb. (Z)] sowie K. BOLLER (Z)] waren überwiegend günstig, wenn auch von einigen Autoren für eine einmalige oder die Wirkung zu kurz befunden wurde. Nach BAILEY u. MARBLE steht das Globinsulin in der Wirkung zwischen krist. und Protaminzinkinsulin.

Das Histaminulin enthält ein Protamin aus Kalbsthymus, wirkt aber anscheinend kürzer als der P7J (BOULIN u. Mitarb.), so daß JOSLYN davon abriet.

Ein weiterer Fortschritt gelang 1944/45 der dänischen Firma Novo, die auch das Protaminzinkinsulin zuerst herstellte, mit dem *Iso Insulin* von HALLAS, MÖLLER u. HELL. Es ist eine Phenylisocyanatverbindung des Insulins, dessen Aminogruppen zum Teil durch die Isocyanatgruppen blockiert sind und erst allmählich wieder frei werden. Seine Wirkung soll etwas kürzer andauern als die des Protaminzinkinsulins. In den Handel kommt es meist in einer Mischung mit der gleichen Menge von krist. Zinkinsulineinheiten unter dem Namen *Di Insulin*. Zahlreiche Nachprüfer wie ROBERTS u. LATER, BOULIN, LIRI u. NEVREUX, NICOL, KESTER, ANN u. THOMPSON u. a. (Lit. bei K. BOLLER) betrachten das Di Insulin als einen großen Fortschritt, von dem ich mich auch selbst überzeugen konnte. Von Verögerungsinsulinen der letzten Jahre seien noch die Lente Insuline Novo genannt (Novo Lente, Novo Semilente und Novo Ultralente), über die von vielen Seiten sehr günstige Beurteilungen berichtet werden so in den letzten Jahren von W. OAKLEY, K. HALLAS, MÖLLER, GURLING u. Mitarb., VOIT u. KNICK, COXSTAN, SLAYTON u. Mitarb. u. a.

Damit kommen wir zu den Insulinmischpräparaten.

Schon bald nach der Erfindung des Protaminzinkinsulins begannen die Bestrebungen einer Kombinationstherapie mit Alt- und Verögerungsinsulinen, um die rasch einsetzende starke und die lang- aber langdauernde Wirkung miteinander zu verbinden.

Dazu waren gewöhnlich 2 getrennte Injektionen oder 2 Injektionen durch die gleiche Spritze hintereinander notwendig. Auch wir haben in der Klinik schon sehr frühzeitig davon mit Erfolg Gebrauch gemacht, lange ehe es Zwischenpräparate gab. In der Literatur hat 1938 GRAHAM darüber berichtet.

Entscheidend war nun die Frage, welches Mischungsverhältnis das günstigste ist. Zahlreiche vor allem amerikanische Arbeiten (Lit. bei K. BOLLER) suchten das mit wechselnden Ergebnissen zu klären. Einig war man sich nur darüber, daß das Präparat mindestens 1 Teil Alt- bzw. krist. Insulin auf 1 Teil Protamin oder Protaminzinkinsulin zu enthalten hat. Ersteres ist im Di Insulin Novo der Fall.



# Die Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels

Abb 63 von COLWELL (Z) zeigt die Blutzuckerkurven bei Mischungen 1 1 2 1 3 1 im Vergleich mit den Einzelbestandteilen Während die Unterschiede gegen über den letzteren sehr eklatant sind weichen die Kurven der Mischpräparate kaum voneinander ab

Das zur Zeit vollkommenste modifizierte Protamininsulin ist anscheinend das NPH<sub>50</sub> der Eli Lilly Co wobei N die neutrale Reaktion P den Protamingehalt H die Verbesserung durch HAGEDORN und 50 die Protaminmenge 0 50 mg pro mm nach 1 Std erreicht ihr Maximum nach 10—12 Std und erlischt nach 24—30 Std Die protrahierte Wirkung ist also stärker als bei irgend einem anderen Insulinpräparate was allerdings die Gefahr einer nachtllichen Hypoglykämie mit sich bringen kann

REVOLD MARBLE sowie WHITE aus der JOSEPHSONschen Klinik u a haben über sehr günstige Erfahrungen berichtet Anscheinend handelt es sich hier um das zur Zeit beste Präparat neben dem Longinsulin Höchst Eine vergleichende Prüfung verschiedener Insuline durch ZIZO u CHURCH zeigte bei großer Versuchszahl allerdings keine sichere Überlegenheit von einem der genannten Präparate

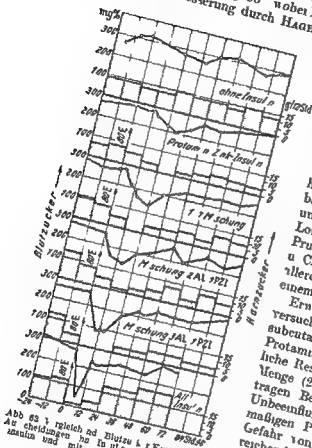


Abb 63 Vergleich der Blutzuckerkurven von Einzelbestandteilen und Mischungen (nach COLWELL)

Ernährt sei daß VARGAS u a (1949) versucht haben die Injektionen durch subcutane Implantate von Cholesteroldes Protamininsulin zu ersetzen Die tägliche Resorption soll 1% der verwandten Menge (20—450 E pro Kilogramm) betragen Bei der Unkontrollierbarkeit und Unbeeinflussbarkeit der nichtimmer gleichmäßigen Resorption besteht die große Gefahr von Hypoglykämien oder unzureichender Zufuhr so daß doch noch subcutane Injektionen hinzutreten müssen Diese Methode hat sich meines Wissens nirgends eingebürgert

Man hat auch andere Applikationsweisen versucht wie rectale und vaginale weisen versucht wie rectale und vaginale weisen versucht wie rectale und vaginale weisen versucht wie rectale und vaginale

oder sublinguale selbst nasale und conjunctivale schließlich auch eine pulmonale in Form von Aerosolen (JAVISCH u a) aber auch hier sind die zur Resorption gelangten Mengen unkontrollierbar und es müssen sehr große Dosen verwandt werden

Der idealeste Weg wäre zweifellos ein perorales Insulin aber vorläufig ist dieser Weg nicht gangbar weil das Insulin als Polypeptid im Magendarmkanal der Verdauung durch die zahlreichen proteolytischen Fermente anheimfällt und selbst wenn es intakt bleibt wegen seiner Größe schwer resorbierbar ist

An Versuchen hat es nicht gefehlt wegen seiner Größe schwer resorbierbar ist durch Zusatz von verschiedenen Farbstoffen und SCHÖNBERGER gelang es 1933 wandern Insulin gegen Pepsin und Trypsin fermentfest zu machen und die Resorption durch Saponinzugaben zu erleichtern Wegen der trotzdem schlechten

unvollständigen Pesorption müssen aber sehr hohe Dosen gegeben werden. Die Resultate waren wie ich mich selbst bei verbesserten Präparaten überzeuge die LASCH damals an unserer Klinik ausprobierte zum Teil überraschend. So sank in einem Falle die Zuckerausscheidung bei gleicher Kost von 95 g auf 0 der Blutzucker von 220 auf 118 mg um nach Aussetzen der Pillen wieder auf die alten Werte vorher anzusteigen. In anderen Fällen waren die Resultate weniger überzeugend. Immerhin scheint hier ein Weg beschritten den man weiter verfolgen sollte.

Die Firma Dr. von Stockhausen München hat ein neues orales Insulin *Pankreas mellin* neu in den Handel gebracht. Über die Methode des Insulinschutzes wird nichts mitgeteilt. Nach eigenen Versuchen und Nachprüfungen von THURN ist dieses neue Präparat scheinend wertlos selbst in leichten Fällen.

**Anwendungsweise.** Das Insulin kommt in kleinen mit luftdicht abschließender Gummilappe versehenen Flaschchen zu 5 cm<sup>3</sup> in 4 Stärken von 100 200 300 und 400 I pro 5 cm<sup>3</sup> in den Handel so daß das einfache In uln 10 das doppelte 40 das dreifache 60 das vierfache 80 E im Kubikzentimeter enthält. Die Entnahme erfolgt mit genau geeichter sorgfältig in 96° Alkohol oder durch Aufkochen steril gemachter Spritze von 1—2 cm<sup>3</sup> mit sehr dünner Nadel durch die gleichfalls mit Alkohol oder Äther abgeriebene Gummilappe hindurch nachdem vorher zur Erleichterung des Ansatzes die gleiche Menge Luft in die Flasche gespritzt wird. Die Haut muß vorher mit Alkohol oder Äther gründlich desinfiziert werden. Der Einstich erfolgt in der Regel subcutan. Die Injektionsstellen sind ständig zu wechseln am zweckmäßigsten sind Gesäß Beine Oberarme Brust und Bauch.

Die Menge des zu injizierenden Insulins muß in jedem Falle ausprobiert werden. Die allgemeine Relation 1 I pro 1—2 g Harnzucker bildet nur eine ungefähre Orientierung für den Anfang.

Wichtig ist die Einhaltung eines richtigen zeitlichen Abstandes zur folgenden Nahrungsaufnahme. Diese soll mit dem Tiefpunkte der zu erwartenden Blutzuckerenkung zusammenfallen d. h. bei Standardinsulin oder deren Mischungen 1—1 Std nach der Injektion bei reinen Depotpräparaten 3—4 Std später.

### ββ) Indikationen und Durchführung der Behandlung im einzelnen

Über die absoluten Indikationen der Insulintherapie besteht heute Einigkeit. Sie sind gegeben 1 im bereits ausgebrochenen oder unmittelbar drohenden Koma 2 in mittelschweren und schweren unkomplizierten Fällen zur Ermöglichung einer ausreichenden Ernährung ohne Hyperglykämie Glykosurie und Ketonurie 3 bei diabetischen Komplikationen oder Begleitkrankheiten vor allem chirurgischer Natur.

Darüber hinaus sind von mehreren Klinikern relative Indikationen aufgestellt. Zwischen dem strengen Standpunkte des British Medical Research Council das früher überhaupt nur die absoluten Anzeichen gelten ließ und dem Vorschlage STAUBS wenn möglich jedem Diabetiker Insulin zugeben gibt es alle Übergänge. So gar prophylaktische Kuren in allerleichtesten Fällen sind vereinzelt empfohlen worden. Sehr weit gehen in der Insulinzufuhr auch die Befürworter sehr kohlenhydratreicher Regime insbesondere SANSUM (lat. bei JOSLYN) Maßgebend für die weitere Indikationsstellung ist die Erwägung den nur leicht geschädigten Inselapparat zu entlasten und auf diesem Wege die Toleranz zu heben (vgl. z. B. STAUB und UMBER). Letzteres gelingt auch zweifellos wenn es auch für den Einzelfall schwer zu erweisen sein wird daß wirklich das Insulin dabei der ausschlaggebende Faktor war weil auch ohne Insulin bei ähnlich gelagerten Fällen der gleiche Effekt von selbst vor allem aber durch rationelle diätetische Therapie erreicht werden kann. V. NOORDEN(Z) PETRE(Z) LICHTWITZ(Z) u. a. lassen im allgemeinen nur die absoluten Indikationen gelten ebenso die meisten französischen Kliniker wie

Die Krankhesten des Kohlenhydratstoffwechsels  
 ACHARD(Z) und RATHERI(Z) u. a. JOURNAL(Z) insulinisiert heute etwa 80% seiner Kranken Er gibt Insulin zeitweise auch Kranken die es an und vor sich nicht tragen haben einfach aus Gründen der Frziehung und Sicherung Mir persönlich scheinen die Vorteile in leichten Fällen so wenig überzeugend daß meines Frachtens die Nachteile und Gefahren schwerer wiegen Von unseren Kranken bekamen etwa 50% Insulinmengen unter 10 E habe ich fast nie gegeben

### 17) Die praktische Durchführung

1 Die Insulinbehandlung beim Coma diabeticum Im Coma und Präcoma zeigt das Insulin am eindrucksvollsten seine Leistungsfähigkeit (Neueste Zusammenfassung bei ROOT u. Mitarb (1955)) Früher eins der traurigsten und aussichtslossten Gebiete der Therapie ist es heute dank dem Insulin einer Beeinflussung zugänglich die manchmal aus Wunderbros grenzt Während Kranke hängt dies Mittel aus dem Präcoma so gut wie immer errettet werden können hängt dies Insulinerfolg im ausgebildeten Coma mit jeder Stunde Verspätung sinkt die Wahrscheinlichkeit des Zustandes ab mit jeder Stunde Verspätung sinkt die Wahrscheinlichkeit der Rettung Diese Sachlage behstet mit einer ungeheuren Verantwortung für den Arzt der wohl zuerst angerufen wird mit einer ungeheuren Verantwortung für den Arzt der er sich auf keinen Fall entziehen kann wenn es sich auch meist nur um eine erste Hilfe handeln wird Er muß sofort die lebensrettenden Maßnahmen ergreifen denn die Stunden die doch meist über der Einlieferung ins nächste Krankenhaus vergehen können die Schrittmacher des Todes sein Nur selten wird das Coma als erste und manchmal leider auch letzte Manifestation der Krankheit hereinkommen Versteht der Diabete schon vorher festgelegt so daß der Arzt sich von vorneherein rusten kann Jede Apotheke muß heutzutage Insulin vorrätig halten obwohl in prädiabete Forderung auf dem Lande leider noch keineswegs überall erfüllt ist Schwermetallbetiker sollten unter allen Umständen über einen gewissen Vorrat (etwa 200 E) im Hause verfügen In der Regel wird die Krankheit bzw die Frage der Insulintherapie vorher erhalten In allen ungeklärten Fällen muß der Arzt sich wenn nötig durch den Katheter in Harn ungeklärten tatächlich Zucker und Acetonkörper im Harn vorhanden sind Das Coma diabetum ist ein Zustand schwerster Vergiftung dessen richtige Abgrenzung von ähnlichen Symptomkomplexen (z B bei Uramie Apoplexie usw) große Schwierigkeiten machen kann Am verhängnisvollsten kann die Verwechselung mit Coma hypoglycaemicum werden d h dem Zustand schwerer Vergiftung nach Überdosierung des Insulins Eine erneute große Insulindose wäre hier ein grober Kunstfehler der den sofortigen Tod des Kranken im Gefolge haben kann In 4 Fällen habe ich das außerhalb der Klinik bei alten Patienten erlebt Bei negativem Urinbefunde darf daher niemals sofort Insulin injiziert werden Während im Präcoma d h bei noch erhaltenem Bewußtsein aber bereits ausgebildeten Atemstörungen genöthlich 50-80 E Standard oder kristallisiertes Insulin (nicht Depotinsulin) subcutan als erste Dosis ausreichen sind um echten Coma zu übernehmen so muß die Überführung ins nächste geeignete Krankenhaus mit dauernder ärztlicher Aufsicht angeordnet werden Nach der ersten Injektion ist dazu der geeignete Zeitpunkt da man im allgemeinen vor Ablauf von 2-3 Stunden die zweite Injektion vorzunehmen braucht Der Transport hat unter allen Umständen bei dauernder Überwachung im besten im Sanitätsauto zu erfolgen (Nähere Anordnungen bei BOLLPR)

Maßgebend für den Zeitpunkt und die Höhe der zweiten Dose ist der Gesamtzustand des Kranken (Aufhellung des Bewußtseins, Zunahme der Reagierfähigkeit usw.) sowie das Ergebnis der nach 3—4 Std. neu entnommenen und untersuchten Harnprobe.

Zuverlässiger ist die Orientierung nach dem Blutzucker oder der Alkalireserve. Sind Zucker und Aceton aus dem Harn ganz oder nahezu geschwunden und der Blutzucker wieder der Norm nahe, so wartet man zunächst ab. Andernfalls werden je nach dem Ausfall der Harn bzw. Blutuntersuchungen 50—100 E bei geringer Besserung des Befundes sogar 200 E und mehr subcutan neu injiziert. Alle 3—4 Std. sind weitere Kontrollen und je nach deren Ausfall eventuell auch weitere Injektionen nötig.

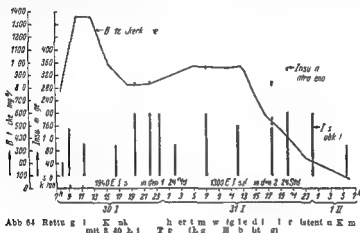


Abb. 64. Verlauf des Blutzuckers und der verabreichten Insulinmenge bei einem Patienten mit Coma diabeticum.

Ist der Gesamtzustand unverändert und zeigt der Blutzucker noch keine absteigende Tendenz, so sind die Injektionen mit Hunderten von Einheiten subcutan und intravenös zu erhöhen, und es beginnt der Wettlauf zwischen Insulin und dem Tode. Ein Schema läßt sich hier nicht geben. Man darf hier von den massiven Insulindosen nicht zurückschrecken, um noch Kranke zu retten. Es kann meines Erachtens nicht die Rede davon sein, daß das zwecklos oder schädlich ist, wie HEYMANS v. BERG (Z.) und KATZ (1916) — letzterer aus der damaligen Insulinnot der Ostzone heraus — behaupteten. Die Erfolge sprechen durchaus für das Gegenteil. Selbstverständlich sind fortlaufend Urin- und Blutzuckerbestimmungen notwendig, schon um eine Hypoglykämie rechtzeitig zu erkennen und zu vermeiden. Der Insulinabbau hat daher nach Beseitigung des Komas sehr rasch zu erfolgen. Ich verfüge über mehr als ein Dutzend von Beobachtungen, in denen weit über tausend Einheiten schließlich doch noch Kranke retteten.

Ein in dieser Richtung besonders eindrucksvoller Fall [GRAFE (1937) und eingehende Schilderung und Literatur bei FELLNER] (Abb. 64) sei kurz mitgeteilt.

53-jähriger Landwirt. Seit 10 Jahren zunehmend schwer zuckerkrank, seit 6 Jahren auf eine relativ gutartige, linksseitige Lungentuberkulose in den letzten Monaten vor der Klinikaufnahme fröhen Streuung rechts. In der Klinik mehrfach behandelt. Letzter Insulinbedarf 40—60 E bei etwa 100 mg-%. Ende Januar 1937 im Präkoma erneut eingewiesen. In den letzten Tagen vorher sehr heftige, ancheinend nicht fieberhafte Gastritis mit Erbrechen und zahlreichen Durchfällen, infolgedessen weder Nahrungsaufnahme noch Insulininjektionen. Bei der Klinikaufnahme tiefe Acidose und unbestimmbar hoher (mindestens 100 mg-%) Blutzucker bei der nächsten Einstellung 130 mg-%. Die weitere Entwicklung ergibt sich aus Abb. 64 mit den nötigen Angaben über Blutzucker und Insulinmengen.

Am ersten Tage trotz 1940 E Altinsulin teils intravenös teils subcutan kein deutl. Erfolg. Im Gegenteil Übergang aus dem Präkoma ins echte Koma mit tiefer Bewußtlosigkeit.

Trotzdem wir den Kranken aufgaben setzten wir die massive Dosierung noch gesteigert fort (1500 E in 24 Std). Auf die ersten 680 E begann der bei 1000 mg % liegende Blutzucker endlich abzusinken und am Morgen des 3. Tages war der Kranke gerettet. Dazu aber waren 3240 E notwendig.

Ähnlich hohe oder noch höhere Zahlen finden sich auch sonst vereinzelt in der Literatur so bei JOSLIN u. Mitarb. (4) DILLOV und DYER (25 Fälle mit Blutzucker über 1000 mg % von denen 9 gerettet werden konnten) WHITE u. Mitarb. (3620 E) FALTA(Z) (3810 E in 20 Std) BOULIN [(1947) 19000 E]. Den kaum noch zu überbietenden Rekord mit 56080 E in 26 Std hält soviel ich sehe auch heute noch SHEPPARD (1949). W. R. ROSE u. Mitarb. konnten zwar mit 7555 E in 45 Std den Blutzucker erheblich senken aber der Kranke starb trotzdem. Autopsisch fand sich eine schwere Leberparenchymdegeneration.

Alle genannten und zahlreiche andere Kranke waren mit Sicherheit ohne diese massiven Dosen gestorben. Unsere Aufgabe hinsichtlich des Insulins im Koma heißt also so lange massive Insulindosen geben bis der Kranke durchgekommen ist oder stirbt (vgl. dazu auch GRAFE — Pef. Therapiewoche 1955). Natürlich müssen dafür die nötigen Insulinmengen zur Verfügung stehen.

Bei diesen enormen Dosen ist es besonders wichtig durch Urin und Blutzuckeruntersuchungen in Abständen von 2—3 Std und entsprechendem Abbau von Insulin eine Hypoglykämie zu vermeiden. Uns ist das immer gelungen wobei es ein Glück ist daß der Blutzucker gewöhnlich nicht jah herabsinkt da die Insulinresistenz im abklingenden Koma meist nur langsam zurückgeht. Todliche Hypoglykämien sind aber von BERTRAM u. a. beschrieben. BERTRAM empfiehlt daher mit kleinen verzettelten Dosen zu beginnen was mir recht gefährlich erscheint.

Wenn im Coma diabeticum auch die Insulinbehandlung weitaus an erster Stelle steht so sind doch auch eine Reihe von *Hilfsmaßnahmen* notwendig die nicht außer acht gelassen werden dürfen.

Alle Komatosen sind mehr oder weniger ausgetrocknet durch enorme Wasser- und Salzverluste. Das zeigt schon ein Blick auf die Kranken das Aufheben einer Hautfalte die nur langsam wieder zurücksinkt und die Weichheit der Bulbi. Am deutlichsten wird es durch eine Blutuntersuchung die eine starke Bluteindickung mit manchmal enorm erhöhten Hämoglobin- und Zellzahlen ergibt. Diese Wasser- und Salzengen müssen unter allen Umständen ersetzt werden. Am besten geschieht das durch intravenöse oder subcutane Injektionen oder Tropfklystiere von physiologischer Kochsalz- oder Normosalzlösung. Meist genügen 2—4 l doch sind bei sehr starker Exsiccose auch größere Mengen von 6—8 l und mehr erforderlich. Von den massiven Dosen von 10—15 l wie sie zum Teil in Amerika üblich sind möchte ich wegen der Belastung von Kreislauforganen und Nieren abraten.

Auch Magen- und Darmspülungen sind empfohlen. JOSLIN u. Mitarb. spülen in jedem Falle abgehehen vom letzten Stadium der Krankheit den Magen mit physiol. Kochsalzlösung da dieses Organ wegen der fast stets vorhandenen Atonie die oft mit Pylorusstenose einhergeht fast immer flüssigkeit oder Speisereste enthält die evtl. regurgitieren können wie es in einem Falle von JOHN mit tödlichem Ausgang geschah. Statt physiol. Kochsalzlösung kann man nach CONSTAM auch 3—5 %ige Natriumbicarbonatlösung benutzen.

Ich habe mich von der Notwendigkeit einer generellen Magenspülung auch bei Tiefkomatosen nicht überzeugen können. Hier genügt meines Erachtens in der Regel das einfache Aushebern. Die Gefahr des Regurgitierens beim Spülen erscheint mir größer als der eventuelle Nutzen der totalen Magenentleerung. CONSTAM empfiehlt rectale Einläufe zur Entleerung auch des Darmes und

Katheterismus der oft prall gefüllten Blase. Der Katheter kann dann zweckmäßig für die fortlaufenden Urnuntersuchungen liegen bleiben.

Stark umstritten sind auch heute noch zwei weitere Hilfsmaßnahmen. Die Darreichung von Zucker und von Alkali. Gegen Zuckerzufuhr haben sich früher schon MINKOWSKI und PETREN in letzter Zeit nachdrücklich vor allem JOSLIN u. Mitarb. aber auch ASWOOD u. Mitarb. SPAGUE u. a. (Lit. bei H. BOLLEN) ausgesprochen. JOSLIN leugnet angesichts der meist vorhandenen sehr hohen Blutzuckerwerte ebenso wie MINKOWSKI ein stärkeres Zuckerdefizit im Körper, das er meines Erachtens wohl mit 27 g zu niedrig ansetzt, während z. B. SOSKIN und LEVINE es mit 500 g berechnen. Andere befürchten eine Verlängerung der Hyperglykämie und eine vermehrte Glykosemie und Polyurie.

Bestärkt wurden JOSLIN u. Mitarb. in ihrer Ablehnung durch den Nachweis von ROOT und CAPPENTER, daß Zucker im Koma nicht nennenswert oxydiert wird und vor allem durch die nachher noch zu besprechenden neueren Untersuchungen über das Kaliumdefizit im komaösen Organismus, das in den ersten Behandlungsstunden mit hohen Insulindosen schon an sich eintritt, aber durch die Glucosezufuhr noch erheblich verstärkt wird (SYDNEY TULLIS ROOT). Die ganz überwiegende Mehrzahl der Kliniker seit C. V. NOORDEN auch HINSWORTH, BERTRAM GAIDA, BOULIN raten zu Zuckereinjektionen, zum Teil sogar in großen Mengen.

Wir machen eine eventuelle Glucosezufuhr von der Höhe des Blutzuckers abhängig und geben es nur, wenn dieser unter 500 mg % liegt.

Traubenzuckerlösungen bringen Merck Darmstadt, Caloroselösungen (Invertzucker) die Chem. Werke Gu. trow in größeren Ampullen in den Handel. Sehr zweckmäßig ist auch das Lavosan (BOERINGER). Für orale Darreichung kommt auch der billige Maizenazucker in Betracht.

Die englischen Kliniker LEE NAIDOS und TORRENS haben versucht, durch Parallelversuche die Zuckerfrage zu entscheiden. Sie behandelten 26 Fälle von schwerstem Coma diabeticum sämtlich mit 1200—3000 E Insulin und großen Mengen von Kochsalzlösung (568—813 l). Die Hälfte erhielt zusätzlich 330 g Glucose. Die Mortalität betrug hier 40 % gegen 11 % in der anderen Hälfte ohne diesen Zusatz.

Wenn auch die Zahl der Kranken klein und die Zuckermenge sehr groß ist und HINSWORTHs Kritik an der Ungleichartigkeit der Fälle eine gewisse Berechtigung besitzt, so sprechen doch die geschilderten Resultate zum mindesten nicht für die Notwendigkeit einer Zuckerzufuhr.

In die gleiche Richtung deutet auch eine neue Mitteilung von ROOT und STORY (1940) an einem besonders schweren Komaösen mit einem CO<sub>2</sub>-Bindungsvermögen von nur 44 Vol %, der mit 1000 E Insulin auch ohne Zucker und ohne Alkali gerettet werden konnte.

Abschließend läßt sich zu dieser Frage hinsichtlich der praktischen Ergebnisse wohl heute sagen, daß die Notwendigkeit einer Zuckerzufuhr ebensowenig bewiesen ist wie ihre Schädlichkeit. Bei der Entscheidung sollte man entsprechend dem französischen Sprichwort: *au cas de doute abstiens-toi*, auf die Zuckerzufuhr lieber in der Regel verzichten.

Auch hinsichtlich einer Alkalizufuhr gehen die Ansichten heute auseinander. Früher waren Alkalimengen von 200—300 g/Tag wie LAUNY<sup>10</sup> zuerst empfahl und ich sie selbst auch manchmal vor der Entdeckung des Insulins gab, die einzige Möglichkeit hin und wieder einmal Präkomaöse oder Leichtkomaöse zu retten. Ähnliche Mengen kommen heute natürlich nicht mehr in Betracht. Es kann sich höchstens um 20—30 g entweder in Form von Natriumbicarbonat oder besser noch als Natrium citricum oder Natriumacetat handeln, wenn möglich oral oder in isotonischer oder leicht hypertonischer (5 %) Lösung.

intravenos niemals natürlich wegen der Atzwirkungen subcutan oder intramuskular. Größere Mengen kommen wegen der Gefahr von Krämpfen (BLUM) oder Hirnodem nicht in Betracht.

HARTMANN BECKER DIENST KIEVLE und STORTI (unter GROTE) LUTZ KEFFLER DUNCAN (?) BERTRAM CONSTAN BURGER u. a. treten für kleine Mengen ein. Andere wie vor allem JOSLY u. Mitarb. PFTERS KIDD BUTTLER (?) BOLLER u. a. halten sie für überflüssig.

Wir sind auch im allgemeinen ohne Alkali ausgekommen, nur bei sehr starker hartnäckiger Acidose und sehr niedriger Alkalireserve geben wir 20—25 g Natriumcitricum oder Natriumlacticum.

Auch hier kann man wohl wie bei der Zuckerzufuhr sagen, nicht unbedingt nötig, aber sicher bei kleinen Mengen nicht schädlich. So kann jeder es halten wie er will. Zur Vereinfachung der an und für sich schon sehr komplizierten Behandlung verzichtet man wohl besser auf diese Zugabe.

Einen neuen Gesichtspunkt für die Komabehandlung brachte 1946 die Entdeckung des schweren *Kaliumdefizits* in diesem Zustand durch HOLLER, dessen Untersuchungen vielfach bestätigt wurden (lat. bei REYNOLD und MARBLE). Durch die allgemeine Salzcrarmung schon vorher und anscheinend erst recht zusätzlich durch die hohen Insulindosen, die in der Leber zu einer für die Cholegenbildung anscheinend notwendigen K-Retention führen und ferner durch die großen Flüssigkeitszufuhren sinkt der K-Gehalt von Blut und Gewebe außerordentlich stark ab. Während normalerweise der K-Gehalt im Serum 20—25 mg % beträgt, kann er im Koma auf 7 mg und weniger heruntergehen (FREYKEL u. Mitarb.). K-Bilanzen von DANOWSKI u. Mitarb. u. a. zeigen die oft enormen K-Verluste an.

Die klinischen Folgeerscheinungen treten vor allem an der Muskulatur am Nervensystem und an den Kreislauforganen auf. Die extreme Muskelschwäche und Schläffigkeit der Parakomatososen und Komatososen ist dadurch wesentlich mitbedingt, was mit der osmotischen Theorie der Muskelkontraktion meines früheren Mitarbeiters FLECKENSTEIN in bester Übereinstimmung steht. Besonders gefährlich wird die Situation, wenn die Muskellähmung die Atemmuskulatur ergreift wie FREYKEL u. Mitarb. das beschrieben und der Erstickungstod droht. Die schweren Kreislaufveränderungen äußern sich in Herzdilatation eventuell mit Geräuschen, Arrhythmie, Steigerungen von Arterien- und Venendruck, ausgesprochenem Myocardschaden mit Verlängerung des Kammerkomplexes, abnormen ST- und Veränderungen der T-Zacke im EKG. Alle diese Veränderungen verschwinden ziemlich rasch auf Injektionen von KCl, die auch sehr bald die K-Bilanz positiv gestalten, besonders durch extracelluläre Retentionen (vgl. z. B. W. D. v. SCHÖNBERG). Diese therapeutischen Gaben müssen niedrig bemessen werden, da es sonst leicht zu Herzschädigungen kommt (elektrokardiographisch verlängertes a- und Intervall, Verbreiterung der Initialschwankung und hohes, spitzes T) (BURNETT und BROWNS), besonders wenn gleichzeitig Niereninsuffizienz besteht (KEITH und BRACHIELL). Deshalb raten JOSLYN und MARBLE zu besonderer Vorsicht und schränken diese Therapie stark ein. Mir scheint sie nur da am Platze, wo ausgesprochene Muskelparesen, Atemschwäche, die sich im Gegensatz zur KUSSMAULschen Atmung meist in einer schnappenden Atmung äußert und Kreislaufstörungen einsetzen oder einzusetzen drohen. Man gibt am besten 1—2 g in 2%iger Lösung, gemischt mit physiologischer Kochsalzlosung 2—3 mal täglich intravenös bei sehr langsamer Injektion, am besten im Tropfkästler. Besteht noch orale Aufnahmefähigkeit, so kommen orale Gaben von 6—8 mal täglich 0,5 g Kaliumchloratum in Betracht.

Die Erfahrungen über die Elektrolyten-therapie sind noch strittig und daher noch nicht abgeschlossen (neue Beiträge bei NICHOLSON und BRANNINO).

Weitere neue therapeutische Bestrebungen in der Komabekämpfung kommen von einer ganz anderen Seite her. Sie knüpfen an die Störung des Brenztraubensäurestoffwechsels an.

Meine früheren Mitarbeiter V. KOHLER und FLECKENSTFEN zeigten (1942) daß Desoxycorticosteron im Gegensatz zu Corticosteron den Khl Stoffwechsel günstig beeinflusst. Es senkt beim Diabetiker die Brenztraubensäure im Blute, den Blutzucker und die Glykosurie und wirkt insulinersparend selbst im Koma.

CRAMPTON u. Mitarb. VETTER, SAYERS u. a. haben das bestätigt.

Den gleichen Effekt erzielt auf einem ganz anderen Wege ein Arbeitskreis von Hoffmann La Roche unter MARKEE. Die Autoren injizierten intravenös Cocarboxylase und Lactoflavin im Koma und sahen dabei eine Insulinersparnis und eine Abkürzung des Komats. Angeblich sollen auch Nachwirkungen des Komats günstig beeinflusst werden. Die bei MARKEE mitgeteilten Beobachtungen verschiedener deutscher, schweizer und französischer Kliniken lauten ermutigend, doch läßt sich heute noch nicht sagen, ob dieser neue therapeutische Weg zur Ergänzung des Insulins praktisch von Bedeutung ist. JOSLIN u. Mitarb. (Z 378) bestreiten das. GRAY u. Mitarb. raten zu Hyaluronidasezusatz zum Insulin zur besseren und rascheren Wirkung.

Schließlich seien noch weitere Reihen von Hilfsmaßnahmen erwähnt, die nur symptomatisch wirken. Alle Komatösen fühlen sich kalt an. Oft herrschen Untertemperaturen, nur kurz anteilem, dann aber ein absolut sicherer Indikator für den bevorstehenden Tod. Kann es zu hyperpyretischen Werten bis 42° und mehr kommen.

Zur Verhinderung weiterer Abkühlungen müssen die Kranken Heizkissen, Warmflaschen und eventuell bei noch gutem Kreislaufe Lichtbogen zur Erwärmung zusätzlich erhalten, wobei streng darauf zu achten ist, daß bei dem meist reaktionslosen Zustande der Tiefkomatösen keine Verbrennungen auftreten.

Fast immer liegt der Kreislauf mehr oder weniger daneben. Im ersten Weltkriege und zum Teil auch in den Nachkriegsjahren des zweiten starben viele Diabetiker nicht im Koma, sondern vorher schon an Kreislaufkollaps (ein Zeichen wie schwer die Acidose dieses Organsystem belastet).

Schließlich stirbt ja jeder Komatöse am Kreislaufversagen am protoplasmatischen Kollaps, wie EFFINGER es nannte.

ROCK und SCIELOUNOFF haben sich eingehend mit der Durchführung der Analeptica im Koma beschäftigt. Sie fanden Adrenalin, Suprarenin, Ephedrin, Sympatol und Veritol am zweckmäßigsten. Bei den beiden ersteren Mitteln ist allerdings zu bedenken, daß sie blutzuckersteigend wirken. JOSLIN u. Mitarb. NEERCARDT u. a. verwenden außerdem noch Kampfer, Cardiazol, Coffein oder Coramin. Ich habe in wirklich schweren Fällen von diesen leichten Mitteln keine sichere Wirkung gesehen und bevorzuge da ebenso wie UMBER, BERTRAM, WIECHMANN, CONSTAN u. a. Strophanthin intravenös in kleinen Mengen von 0,25 mg am besten zusammen mit anderen intravenösen Injektionen, vor allem der halbweilwütigen Beobachtungen darauf hindeuten, daß sehr große Flüssigkeitsmengen eine zusätzliche Belastung des Kreislaufs bedeuten. Unter allen Umständen ist Strophanthin am Platze, wenn es wie z. B. in dem Falle von FFFKEL und Mitarb. zu einer ausgesprochenen Plusdekompensation des Kreislaufs (im Sinne von WOLFFHIM) mit Stauungen kommt. Im Koma allerdings ein seltenes Ereignis.

Die fast stets vorhandene Nierenchädigung bedarf keiner besonderen Behandlung, auch wenn sie nur Rest- oder Erhöhungen emhergeht. Sie verschwindet mit der Beseitigung des Komats, sofern nicht schon vorher ein ernstes Nierenleiden bestanden hat.



Zum Schluß noch ein Wort über die *Bluttransfusionen* als teilweiser Ersatz der physiologischen Kochsalzinjektionen. BOLLER scheint sie zuerst 1933 angeraten zu haben. SCHRETER WIESEL und COHN (zit. bei BOLLER) erblicken ihre günstige Wirkung in ihrer osmotischen Aktivität und dadurch bedingten langer anhaltenden Blutdrucksteigerung.

Neuerdings sind außer BOLLER auch SHEPPE PETERS KYDD EISENMAN CONSTANT u. a. wieder warm für sie eingetreten. JOSLIN u. Mitarb. empfehlen sie nur bei starken Hypotonien (unter 90 mm Hg systolisch). Ich selbst besitze keine Erfahrungen darüber.

Ist das Koma abgeklungen, so soll man versuchen, mit den Insulindosen sehr rasch wieder auf den Status quo antea zurückzugehen, was meist auch gelingt.

Für den 1. Tag hinterher empfiehlt sich zur Ernährung  $1\frac{1}{4}$  l. Milch oder  $\text{III} \times 150 \text{ g}$  Brei. Gewöhnlich kann schon am 2. oder 3. Tag wieder zur ursprünglichen Kost übergegangen werden.

Hinsichtlich der glänzenden Erfolge der modernen Komatherapie sei auf das Kapitel *Prognose* verwiesen.

**2 Die Insulinbehandlung schwerer Fälle (abgesehen vom Koma)** Unter schwerer Form der Zuckerkrankheit verstehen wir nach der gegebenen Einteilung die unkomplizierten Fälle von Diabetes, die der Insulinbehandlung bedürfen, weil sonst eine ausreichende Ernährung nicht möglich ist. Maßgebend dafür ist das Verhalten gegenüber einer Standardkost, die dem Minimalbedarf entspricht. Sie deckt bei einem Menschen mittlerer Konstitution den Calorienbedarf und enthält pro Kilogramm Gewicht und Tag 15–20 Kohlenhydrat (etwa 100 g insgesamt) und 10 g (etwa 50–60 g insgesamt) Eiweiß. Jeder Diabetiker, der bei dieser Ernährung nicht zucker- und acidosefrei ist und nicht einen annähernd normalen Blutzucker (im allgemeinen unter 0,12, höchstens 0,15 mg %) dabei hat, muß Insulin bekommen. Die Indikation ist mithin klar und einfach. Dabei ist es natürlich nicht notwendig, daß in jedem Falle vor Darreichung des Insulins die Reaktion auf die genannte Standardkost geprüft wird. Vielfach sieht man schon aus den gewaltigen Zucker- und Ketonkörperausscheidungen und dem hohen Blutzucker (über 0,18–0,20%) der beiden ersten Behandlungstage, in denen die Diät in der oben geschilderten Weise einzurichten ist, daß das Ziel der isolierten diätetischen Behandlung kaum erreicht werden kann. Es hieße dann Zeit verlieren, trotzdem in die erprobte noch Versuche zu machen. Geradezu gefährlich wäre ein solches Unternehmen, wenn die Ketonurie so groß ist, daß ein Koma droht. Dann muß sofort Insulin gegeben werden. Die Höhe des Bedarfs kann natürlich erst allmählich festgestellt werden. Zur ungefähren Orientierung kann der Zuckergehalt des Harns am zweiten Behandlungstage dienen, indem man nach FALTA ein Glucoseäquivalent 1 l. annimmt. Unter Glucoseäquivalent verstehen FALTA und seine Schule und ähnlich auch HENSWORTH die Menge Harnzucker, die durch eine Einheit Insulin zum Verschwinden gebracht wird. Die Mittelwerte für dies Äquivalent werden von den einzelnen Autoren [vgl. z. B. UMBER (Z), LEHMAN (Z), JOSLIN (Z), THANNHAUSER (Z), STAUB u. a.] sehr verschieden angegeben mit Schwankungen zwischen 1 und  $\text{III}$ . Tatsächlich liegen die Maximalwerte zwischen 6 und 0,14 bzw. 0,05 d. h. im letzteren Falle liegt eine völlige Insulinresistenz vor. Leider bestehen also keine festen Beziehungen zwischen Insulinzufuhr und Harnglykoseverminderung; am wenigsten gilt das für die ersten Behandlungstage. Somit kann die Angabe 1 l. nicht mehr als ein vorläufiger Anhaltspunkt für die Wahl der ersten Dosis sein. Dies vorgehen empfiehlt sich aber nur in Fällen schwerer Acidose oder dort, wo bereits

früher Insulin gegeben und vertragen wurde. In allen anderen Fällen ist es besser mit kleinen Dosen zu beginnen (10—15 Einheiten) und diese allmählich zu steigern.

Ist die Notwendigkeit der Insulinanreicherung erkannt, entweder gleich zu Anfang oder im Verlaufe der S. 746 geschilderten Behandlung, so stehen zwei Wege zur Verfügung. Entweder man geht in der angegebenen Weise wie bei der isolierten diätetischen Behandlung vor und steigt auf dem Wege über zwei Gemüsetage zur Standardkost auf, wobei man mit dem Insulin beginnt, sobald am zweiten Gemüsetage keine Zucker- und Acidosefreiheit erreicht worden ist, oder man gibt sofort die Standardkost. Der letztere Weg ist natürlich der einfachere, verzichtet aber auf die Vorteile der rein diätetischen Entlastung des Kohlenhydrathaushaltes, was hinsichtlich der zu erzielenden Kohlenhydrattoleranz unter Umständen ungünstig sein kann. Ich würde daher im allgemeinen vor allem für mittelschwere Fälle das erstere Vorgehen mehr empfehlen.

Mit der Einführung der Standardkost ist die Diät zunächst stabilisiert, höchstens ein bis zweimal wöchentlich kann sie von einem Gemüsetag unterbrochen werden. Es beginnt nun durch stufenweise Erhöhung der Insulinzufuhr (jeden zweiten Tag um etwa 10 E) das Ausprobieren der minimalen Menge, bei der der Harnzucker und acetonefrei und der Blutzucker annähernd normal ist. Die Insulininjektionen werden am besten mit Depotpräparaten als Pegel möglichst nur ein bis höchstens zweimal täglich vorgenommen, morgens  $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$  Std. oder länger vor dem Frühstück, und je nach Lebensgewohnheiten und Verteilung der Kohlenhydrate  $\frac{1}{2}$  bis  $\frac{3}{4}$  Stunde oder länger vor dem Mittagessen, wenn nötig auch vor der Abendmahlzeit. In Krankenhäusern ist es möglich, durch Verfolg der Blutzuckerkurven, die bei den einzelnen Diabetikern sehr verschieden verlaufen können, den besten Anhaltspunkt für die Verteilung zu gewinnen. Im allgemeinen liegt der Tiefpunkt der Blutzuckersenkung 5 Std. nach der Insulininjektion, so daß in der Regel die nächste Injektion nicht vor Ablauf der er gemacht werden sollte. Da der physiologische Tiefpunkt der Blutzuckerkurven meist in die frühen Morgenstunden fällt und so additive Wirkungen mit dem Insulin eintreten können, wäre die zweite Injektion, sofern eine solche notwendig ist, am zweckmäßigsten auf den Mittag zu verlegen, vorausgesetzt, daß zwischen erster und zweiter Mahlzeit mindestens 4—5 Std. liegen. Außerhalb des Krankenhauses bleibt nichts anderes übrig, als die Verteilung auszuprobieren. Stichprobenuntersuchungen des Urins und das evtl. Auftreten leichter hypoglykämischer Symptome liefern dabei wertvolle Anhaltspunkte. Die gleichen Untersuchungen sind wichtig für die Entscheidung der Frage, wie viel Injektionen nötig sind bzw. ob nicht mit einer auszukommen ist, was natürlich stets anzustreben ist.

Da die Aufgabe des Insulins darin besteht, die Kohlenhydrate dem Körper nutzbar zu machen, so müssen diese vor allem die stark glykocurisch wirkenden wie Brot, Kartoffeln, Milch usw. ganz vorwiegend auf die Mahlzeiten verteilt werden, die Insulinschutz haben, während an den nicht gesicherten am besten nur Gemüse mit niedrigem Kohlenhydratgehalt verabfolgt werden. Hinsichtlich des Eiweiß- und Fettgehaltes der Kost sind derartige Pucklichten nicht zu nehmen.

Eine wichtige Frage ist die, ob man bei schweren Diabetikern über die Standardkost hinausgehen soll, was natürlich nur unter gleichzeitiger Steigerung der Insulinzufuhr möglich ist. Sie wird am besten bei Besprechung der Dauerkost erörtert.

Eine Sonderbesprechung verdient das Verhalten des Blutzuckers. Der Arzt außerhalb des Krankenhauses wird sich in der Regel nach dem Verhalten des Urins orientieren und die richtige Menge Insulin dann als erreicht annehmen, wenn Zucker und Acetonkörper aus dem Harn verschwunden sind. Verfolgt man gleichzeitig den Blutzucker, wie es notwendig ist, so sieht man oft, daß dieser bei normalem Harnbefunde noch nicht zur Norm zurückgekehrt ist. Es bedarf oft erheblicher

Zum Schluß noch ein Wort über die *Bluttransfusionen* als teilweiser Ersatz der physiologischen Kochsalzinjektionen. BOLLER scheint sie zuerst 1933 angeraten zu haben. SCHECTER, WIESE und COHN (zit. bei BOLLER) erblicken ihre günstige Wirkung in ihrer osmotischen Aktivität und dadurch bedingten langer anhaltenden Blutdrucksteigerung.

Neuerdings sind außer BOLLER auch SHEPP, PETERS, KIDD, EISENMAN, CONSTAM u. a. wieder warm für sie eingetreten. JOSLIN u. Mitarb. empfehlen sie nur bei starken Hypotonien (unter 90 mm Hg systolisch). Ich selbst besitze keine Erfahrungen darüber.

Ist das Koma abgeklungen, so soll man versuchen, mit den Insulindosen, die rasch wieder auf den *Status quo antea* zurückzugehen, was meist auch gelingt.

Für den 1. Tag hinterher empfiehlt sich zur Ernährung  $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$  l Milch oder  $3 \times 150$  g Brei. Gewöhnlich kann schon am 2. oder 3. Tag wieder zur ursprünglichen Kost übergegangen werden.

Hinsichtlich der glänzenden Erfolge der modernen Komatherapie sei auf das Kapitel Prognose verwiesen.

**2 Die Insulinbehandlung schwerer Fälle (abgesehen vom Koma)** Unter schwerer Form der Zuckerkrankheit verstehen wir nicht der gegebenen Einteilung die unkomplizierten Fälle von Diabetes, die der Insulinbehandlung bedürfen, weil sonst eine ausreichende Ernährung nicht möglich ist. Maßgebend dafür ist das Verhalten gegenüber einer Standardkost, die dem Minimalbedarf entspricht. Sie deckt bei einem Menschen mittlerer Konstitution den Kalorienbedarf und enthält pro Kilogramm Gewicht und Tag 15—20 Kohlenhydrat (etwa 100 g insgesamt) und 10 g (etwa 50—60 g insgesamt) Eiweiß. Jeder Diabetiker, der bei dieser Ernährung nicht zucker- und acidofrei ist und nicht einen annähernd normalen Blutzucker (im allgemeinen unter 0,12, höchstens 0,15 mg %) dabei hat, muß Insulin bekommen. Die Indikation ist mithin klar und einfach. Dabei ist es natürlich nicht notwendig, daß in jedem Falle vor Darreichung des Insulins die Reaktion auf die genannte Standardkost geprüft wird. Vielfach sieht man schon aus den gewaltigen Zucker- und Ketonkörperausscheidungen und dem hohen Blutzucker (über 0,18—0,20 %) der ersten Behandlungstage, in denen die Diät in der oben geschilderten Weise einzurichten ist, daß das Ziel der isolierten diätetischen Behandlung kaum erreicht werden kann. Es hieße dann Zeit verlieren, trotzdem in dieser Richtung noch Versuche zu machen. Geradezu gefährlich wäre ein solches Unternehmen, wenn die Ketonurie so groß ist, daß ein Koma droht. Dann muß sofort Insulin gegeben werden. Die Höhe des Bedarfs kann natürlich erst allmählich festgestellt werden. Zur ungefähren Orientierung kann der Zuckergehalt des Harns am zweiten Behandlungstage dienen, indem man nach FALTA ein Glucoseäquivalent 1 l annimmt. Unter Glucoseäquivalent verstehen FALTA und seine Schule und ähnlich auch HIRSCHWORTH die Menge Harnzucker, die durch eine Einheit Insulin zum Verschwinden gebracht wird. Die Mittelwerte für das Äquivalent werden von den einzelnen Autoren [vgl. z. B. UMBER (Z), LICHTWITZ (Z), JOSLIN (Z), THANNHAUSER (Z), STAUB u. a.] sehr verschieden angegeben, mit Schwankungen zwischen 1 und 11 g. Tatsächlich liegen die Maximalwerte zwischen 6 und 0,14 b u. 0 g, d. h. im letzteren Falle liegt eine völlige Insulinresistenz vor. Leider bestehen also keine festen Beziehungen zwischen Insulinzufuhr und Harnglykoseverminderung, am wenigsten gilt das für die ersten Behandlungstage. Somit kann die Angabe 1 l nicht mehr als ein vorläufiger Anhaltspunkt für die Wahl der ersten Dose sein. Dies Vorgehen empfiehlt sich aber nur in Fällen schwerer Acidose oder dort, wo bereits

früher Insulin gegeben und vertragen wurde. In allen anderen Fällen ist es besser mit kleinen Dosen zu beginnen (10–15 Einheiten) und diese allmählich zu steigern.

Ist die Notwendigkeit der Insulinanreicherung erkannt, entweder gleich zu Anfang oder im Verlaufe der § 746 geschilderten Behandlung, so stehen zwei Wege zur Verfügung. Entweder man geht in der angegebenen Weise wie bei der isolierten diätetischen Behandlung vor und steigt auf dem Wege über zwei Gemusetage zur Standardkost auf, wobei man mit dem Insulin beginnt, sobald am zweiten Gemusetage keine Zucker- und Acidosefreiheit erreicht worden ist, oder man gibt sofort die Standardkost. Der letztere Weg ist natürlich der einfachere, verzichtet aber auf die Vorteile der rein diätetischen Entlastung des Kohlenhydrat-haushaltes, was hinsichtlich der zu erzielenden Kohlenhydrattoleranz unter Umständen ungünstig sein kann. Ich würde daher im allgemeinen vor allem für mittelschwere Fälle das erstere Vorgehen mehr empfehlen.

Mit der Einführung der Standardkost ist die Diät zunächst stabilisiert, höchstens ein bis zweimal wöchentlich kann sie von einem Gemusetag unterbrochen werden. Es beginnt nun durch stufenweise Erhöhung der Insulinzufuhr (jeden zweiten Tag um etwa 10 E) das Ausprobieren der minimalen Menge, bei der der Harn Zucker und Acetonfrei und der Blutzucker annähernd normal ist. Die Insulininjektionen werden am besten mit Depotpräparaten als Pegel möglichst nur ein bis höchstens zweimal täglich vorgenommen, morgens  $\frac{1}{2}$ – $\frac{3}{4}$  Std. oder länger vor dem Frühstück, und je nach Lebensgewohnheiten und Verteilung der Kohlenhydrate  $\frac{1}{2}$  bis  $\frac{3}{4}$  Stunde oder länger vor dem Mittagessen, wenn nötig auch vor der Abendmahlzeit. In Krankenhäusern ist es möglich, durch Verlauf der Blutzuckertageskurven, die bei den einzelnen Diabetikern sehr verschieden verlaufen können, den besten Anhaltspunkt für die Verteilung zu gewinnen. Im allgemeinen liegt der Tiefpunkt der Blutzuckersenkung 5 Std. nach der Insulininjektion, so daß in der Regel die nächste Injektion nicht vor Ablauf dieser gemacht werden sollte. Da der physiologische Tiefpunkt der Blutzuckerkurven meist in die frühen Morgenstunden fällt und so additive Wirkungen mit dem Insulin eintreten können, wäre die zweite Injektion, sofern eine solche notwendig ist, am zweckmäßigsten auf den Mittag zu verlegen, vorausgesetzt, daß zwischen erster und zweiter Mahlzeit mindestens 4–5 Std. liegen. Außerhalb des Krankenhauses bleibt nichts anderes übrig, als die Verteilung auszuprobieren. Stichprobenuntersuchungen des Urins und das evtl. Auftreten leichter hypoglykämischer Symptome liefern dabei wertvolle Anhaltspunkte. Die gleichen Untersuchungen sind wichtig für die Entscheidung der Frage, wie viel Injektionen nötig sind bzw. ob nicht mit einer auszukommen ist, was natürlich stets anzustreben ist.

Da die Aufgabe des Insulins darin besteht, die Kohlenhydrate dem Körper nutzbar zu machen, so müssen diese vor allem die stark glykosurisch wirkenden wie Brot, Kartoffeln, Milch usw. ganz vorwiegend auf die Mahlzeiten verteilt werden, die Insulinschutz haben, während an den nicht gesicherten am besten nur Gemüse mit niedrigem Kohlenhydratgehalt verabfolgt werden. Hinsichtlich des Eiweiß- und Fettgehaltes der Kost sind derartige Rücksichten nicht zu nehmen.

Eine wichtige Frage ist die, ob man bei schweren Diabetikern über die Standardkost hinaus gehen soll, was natürlich nur unter gleichzeitiger Steigerung der Insulinzufuhr möglich ist. Sie wird am besten bei Besprechung der Dauerkost erörtert.

Eine Sonderbesprechung verdient das Verhalten des Blutzuckers. Der Arzt außerhalb des Krankenhauses wird sich in der Regel nach dem Verhalten des Urins orientieren und die richtige Menge Insulin dann als erreicht ansehen, wenn Zucker und Acetonkörper aus dem Harn verschwunden sind. Verfolgt man gleichzeitig den Blutzucker, wie es notwendig ist, so sieht man oft, daß die Ur bei normalem Harnbefunde noch nicht zur Norm zurückgekehrt ist. Es bedarf oft erheblicher

Zum Schluß noch ein Wort über die *Bluttransfusionen* als teilweiser Ersatz der physiologischen Kochsalzinjektionen. BOLLER scheint sie zuerst 1933 angeraten zu haben. SCHECTER WIESEL und COHN (zit bei BOLLER) erblicken ihre günstige Wirkung in ihrer osmotischen Aktivität und dadurch bedingten länger anhaltenden Blutdrucksteigerung.

Neuerdings sind außer BOLLER auch SHIFFRIN, PETERS, HYDD, EISENMAN, CONSTANT u. a. wieder warm für sie eingetreten. JOSLYN u. Mitarb. empfehlen sie nur bei starken Hypotonien (unter 90 mm Hg systolisch). Ich selbst besitze keine Erfahrungen darüber.

Ist das Koma abgeklungen, so soll man versuchen, mit den Insulindosen sehr rasch wieder auf den Status quo antea zurückzugehen, was meist auch gelingt. Für den 1. Tag hinterher empfiehlt sich zur Ernährung  $1\frac{1}{2}$ — $3\frac{1}{4}$  l Milch od.  $3 \times 150$  g Brei. Gewöhnlich kann schon am 2. oder 3. Tag wieder zur ursprünglichen Kost übergegangen werden.

Hinsichtlich der glänzenden Erfolge der modernen Komatherapie sei auf das Kapitel Prognose verwiesen.

## 2 Die Insulinbehandlung schwerer Fälle (abgesehen vom Koma). Unter schwerer

Form der Zuckerkrankheit verstehen wir nach der gegebenen Einteilung die unimplyzierten Fälle von Diabetes, die der Insulinbehandlung bedürfen, weil sonst eine ausreichende Ernährung nicht möglich ist. Maßgebend dafür ist das Verhalten gegenüber einer Standardkost, die dem Minimalbedarf entspricht und enthält pro Kilogramm Gewicht und Tag 15—20 Kohlenhydrat (etwa 100 g insgesamt) und 10 g (etwa 50—60 g insgesamt) Eiweiß. Jeder Diabetiker der bei dieser Ernährung nicht zucker- und acidoefrei ist und nicht einen annähernd normalen Blutzucker (im allgemeinen unter 0,12, höchstens 0,15 mg %) dabei hat, muß Insulin bekommen. Die Indikation ist mithin klar und einfach. Dabei ist es natürlich nicht notwendig, daß in jedem Falle vor Darreichung des Insulins die Reaktion auf die genannte Standardkost geprüft wird. Vielfach sieht man schon aus den gewaltigen Zucker- und Ketonkörperausscheidungen und dem hohen Blutzucker (über 0,18—0,20 %) der beiden ersten Behandlungstage, in denen die Diät in der oben geschilderten Weise einzurichten ist, daß das Ziel der isolierten diätetischen Behandlung kaum erreicht werden kann. Es hieße dann Zeit verlieren, trotzdem in dieser Richtung noch Versuche zu machen. Geradezu gefährlich wäre ein solches Unternehmen, wenn die Ketonurie so groß ist, daß ein Koma droht. Dann muß sofort Insulin gegeben werden. Die Höhe des Bedarfs kann natürlich erst allmählich festgestellt werden. Zur ungefähren Orientierung kann der Zuckergehalt des Harns am zweiten Behandlungstage dienen, indem man nach FALTA ein Glucoseäquivalent 1 l an nimmt. Unter Glucoseäquivalent versteht FALTA und seine Schule und ähnlich auch HINSWORTH die Menge Harnzucker, die durch eine Einheit Insulin zum Verschwinden gebracht wird. Die Mittelwerte für dies Äquivalent werden von den einzelnen Autoren [vgl. z. B. UMBER (Z), LICHTWITZ (Z), JOSLYN (Z), THANN (Z), HAUSER (Z), STAUB u. a.] sehr verschieden angegeben, mit Schwankungen zwischen 1 und 6 g. Tatsächlich liegen die Maximalwerte zwischen 6 und 0,14 bzw. 0 g, d. h. im letzteren Falle liegt eine völlige Insulinresistenz vor. Leider bestehen also keine festen Beziehungen zwischen Insulinzufuhr und Harnglykoseverminderung, am wenigsten gilt das für die ersten Behandlungstage. Somit kann die Angabe 1 l nicht mehr als ein vorläufiger Anhaltspunkt für die Wahl der ersten Dose sein. Dies vorgehen empfiehlt sich aber nur in Fällen schwerer Acidose oder dort, wo bereits

früher Insulin gegeben und vertragen wurde. In allen anderen Fällen ist es besser mit kleinen Dosen zu beginnen (10—15 Einheiten) und diese allmählich zu steigern.

Ist die Notwendigkeit der Insulindarreichung erkannt, entweder gleich zu Anfang oder im Verlaufe der § 746 geschilderten Behandlung, so stehen zwei Wege zur Verfügung. Entweder man geht in der angegebenen Weise wie bei der isolierten diätetischen Behandlung vor und steigt auf dem Wege über zwei Gemüsetage zur Standardkost auf, wobei man mit dem Insulin beginnt, sobald am zweiten Gemüsetage keine Zucker- und Acidosefreiheit erreicht worden ist, oder man gibt sofort die Standardkost. Der letztere Weg ist natürlich der einfachere, verzichtet aber auf die Vorteile der rein diätetischen Entlastung des Kohlenhydrat-Haushaltes, was hinsichtlich der zu erzielenden Kohlenhydrattoleranz unter Umständen ungünstig sein kann. Ich würde daher im allgemeinen vor allem für mittelschwere Fälle das erstere Vorgehen mehr empfehlen.

Mit der Einführung der Standardkost ist die Diät zunächst stabilisiert, hochstens ein bis zweimal wöchentlich kann sie von einem Gemüsetag unterbrochen werden. Es beginnt nun durch stufenweise Erhöhung der Insulinzufuhr (jeden zweiten Tag um etwa 10 E) das Ausprobieren der minimalen Menge bei der der Harn zucker- und acetonfrei und der Blutzucker annähernd normal ist. Die Insulininjektionen werden am besten mit Depotpräparaten als Pegel möglichst nur ein bis höchstens zweimal täglich vorgenommen, morgens  $1\frac{1}{2}$ — $3\frac{1}{4}$  Std. oder länger vor dem Frühstück, und je nach Lebensgewohnheiten und Verteilung der Kohlenhydrate  $\frac{1}{2}$ , bis  $\frac{3}{4}$  Stunde oder länger vor dem Mittagessen, wenn nötig auch vor der Abendmahlzeit. In Krankenhäusern ist es möglich, durch Verfolg der Blutzuckertageskurven, die bei den einzelnen Diabetikern sehr verschieden verlaufen können, den besten Anhaltspunkt für die Verteilung zu gewinnen. Im allgemeinen liegt der Tiefpunkt der Blutzuckersenkung 5 Std. nach der Insulininjektion, so daß in der Regel die nächste Injektion nicht vor Ablauf dieser gemacht werden sollte. Da der physiologische Tiefpunkt der Blutzuckerkurven meist in die frühen Morgenstunden fällt und so additive Wirkungen mit dem Insulin eintreten können, wäre die zweite Injektion, sofern eine solche notwendig ist, am zweckmäßigsten auf den Mittag zu verlegen, vorausgesetzt, daß zwischen erster und zweiter Mahlzeit mindestens 4—5 Std. liegen. Außerhalb des Krankenhauses bleibt nichts anderes übrig, als die Verteilung auszuprobieren. Stichprobenuntersuchungen des Urins und das evtl. Auftreten leichter hypoglykämischer Symptome liefern dabei wertvolle Anhaltspunkte. Die gleichen Untersuchungen sind wichtig für die Entscheidung der Frage, wie viel Injektionen nötig sind bzw. ob nicht mit einer auszukommen ist, was natürlich stets anzustreben ist.

Da die Aufgabe des Insulins darin besteht, die Kohlenhydrate dem Körper nutzbar zu machen, so müssen diese vor allem die stark glykosurisch wirkenden wie Brot, Kartoffeln, Milch usw. ganz vorwiegend auf die Mahlzeiten verteilt werden, die Insulinschutz haben, während an den nicht gesicherten am besten nur Gemüse mit niedrigem Kohlenhydratgehalt verabfolgt werden. Hinsichtlich des Eiweiß- und Fettgehaltes der Kost sind derartige Rücksichten nicht zu nehmen.

Eine wichtige Frage ist die, ob man bei schweren Diabetikern über die Standardkost hinaus gehen soll, was natürlich nur unter gleichzeitiger Steigerung der Insulinzufuhr möglich ist. Sie wird am besten bei Berechnung der Dauerkost erörtert.

Eine Sonderbesprechung verdient das Verhalten des Blutzuckers. Der Arzt, außerhalb des Krankenhauses, wird sich in der Regel nach dem Verhalten des Urins orientieren und die richtige Menge Insulin dann als erreicht ansehen, wenn Zucker und Acetonkörper aus dem Harn verschwunden sind. Verfolgt man gleichzeitig den Blutzucker, wie es notwendig ist, so sieht man oft, daß dieser bei normalem Harnbefunde noch nicht zur Norm zurückgekehrt ist. Es bedarf oft erheblicher

Zum Schluß noch ein Wort über die *Bluttransfusionen* als teilweiser Ersatz der physiologischen Kochsalzinjektionen. BOLLER scheint sie zuerst 1933 angeraten zu haben. SCHECTER WIESEL und COHN (zit. bei BOLLER) erblicken ihre günstige Wirkung in ihrer osmotischen Aktivität und dadurch bedingten langer anhaltenden Blutdrucksteigerung.

Neuerdings sind außer BOLLER auch SHEPPE PETERS KIDD EISENMAN CONSTANT u. a. wieder warm für sie eingetreten. JOSLIN u. Mitarb. empfehlen sie nur bei starken Hypotonien (unter 90 mm Hg systolisch). Ich selbst besitze keine Erfahrungen darüber.

Ist das Koma abgeklungen, so soll man versuchen mit den Insulindosen sehr rasch wieder auf den Status quo antea zurückzugehen, was meist auch gelingt. Für den 1. Tag hinterher empfiehlt sich zur Ernährung  $1\frac{1}{4}$  l Milch oder  $3 \times 150$  g Brot. Gewöhnlich kann schon am 2. oder 3. Tag wieder zur ursprünglichen Kost übergegangen werden.

Hinsichtlich der glänzenden Erfolge der modernen Komatherapie sei auf das Kapitel Prognose verwiesen.

## 2 Die Insulinbehandlung schwerer Fälle (abgesehen vom Koma). Unter schwerer Form der Zuckerkrankheit verstehen wir nach der gegebenen Einteilung die unkomplizierten Fälle von Diabetes, die der Insulinbehandlung bedürfen, weil sonst eine ausreichende Ernährung nicht möglich ist. Maßgebend dafür ist das Verhalten gegenüber einer Standardkost, die dem Minimalbedarf entspricht.

Sie deckt bei einem Menschen mittlerer Konstitution den Kalorienbedarf und enthält pro Kilogramm Gewicht und Tag 15–20 Kohlenhydrat (etwa 100 g insgesamt) und 10 g (etwa 50–60 g insgesamt) Eiweiß. Jeder Diabetiker der bei dieser Ernährung nicht zucker- und acidosefrei ist und nicht einen annähernd normalen Blutzucker (im allgemeinen unter 0,12, höchstens 0,16 mg %) dabei hat, muß Insulin bekommen. Die Indikation ist mithin klar und einfach. Dabei ist es natürlich nicht notwendig, daß in jedem Falle vor Darreichung des Insulins die Reaktion auf die genannte Standardkost geprüft wird. Vielfach sieht man schon aus den gewaltigen Zucker- und Ketonkörperausscheidungen und dem hohen Blutzucker (über 0,18–0,20 %) der beiden ersten Behandlungstage, in denen die Diät in der oben geschilderten Weise einzurichten ist, daß das Ziel der isolierten diätetischen Behandlung kaum erreicht werden kann. Es hiesse dann Zeit verlieren, trotzdem in dieser Pichtung noch Versuche zu machen. Geradezu gefährlich wäre ein solches Unternehmen, wenn die Ketonurie so groß ist, daß ein Koma droht. Dann muß sofort Insulin gegeben werden. Die Höhe des Bedarfes kann natürlich erst allmählich festgestellt werden.

Zur ungefähren Orientierung kann der Zuckergehalt des Harns am zweiten Behandlungstage dienen, indem man nach FALTA ein Glucoseäquivalent 1:1 annimmt. Unter Glucoseäquivalent verstehen FALTA und seine Schule und ähnlich auch HIRSWORTH die Menge Harnzucker, die durch eine Einheit Insulin zum Verswinden gebracht wird. Die Mittelwerte für das Äquivalent werden von den einzelnen Autoren [vgl. z. B. UMBER (Z), LICHTWITZ (Z), JOSLIN (Z), THANNHAUSER (Z), STAUB u. a.] sehr verschieden angegeben mit Schwankungen zwischen 1 und 6 g. Tatsächlich liegen die Maximalwerte zwischen 6 und 0,14 bzw. 0 g. Im letzteren Falle liegt eine völlige Insulinresistenz vor. Leider bestehen also keine festen Beziehungen zwischen Insulinzufuhr und Harnzuckererminderung. Am wenigsten gilt das für die ersten Behandlungstage. Somit kann die Angabe 1:1 nicht mehr als ein vorläufiger Anhaltspunkt für die Wahl der ersten Dose sein. Dies vorgehen empfiehlt sich aber nur in Fällen schwerer Acidose oder dort, wo bereits





Steigerungen der Insulindosen um dies Ziel zu erreichen zumal bei Sklerotikern und Nierenkranken mit ihrer hohen Nierenschwelle für den Zucker (bis 300 mg % und mehr). Manchmal gelingt dies überhaupt nicht. Ich rate sich dann mit einer Erniedrigung des Blutzuckers auf 0,15 % zu begnügen vorausgesetzt daß nicht bei Stichprobenuntersuchungen des Harns doch noch Zucker gefunden wird.

In der ganz überwiegenden Mehrzahl der Fälle kommt man in der geschuldeten Weise leicht zum Ziele. Es bleibt aber ein kleiner Prozentsatz der erheblichen Schwierigkeiten macht. Dazu gehören die sog. insulinfrakturen Fälle bei denen das Ziel der Insulintherapie überhaupt nicht erfüllt werden kann ferner solche in denen dazu unverhältnismäßig große Mengen Insulin (100—200 E) nötig sind. Schließlich nehmen auch Kranke mit einer besonders starken und vor allem hartnäckigen Acidose eine Sonderstellung ein.

Die insulinrefraktären Fälle gehören zum größten Teile nicht in dies Kapitel hinein da es sich meist um Komplikationen mit schweren infektiösen Erkrankungen handelt. Sie sollen später als gesonderte Gruppe besprochen werden.

In anderen sehr schweren Fällen zeigt sich daß auch ohne jede Komplikation eine gewisse Insulinresistenz besteht indem zwar der Kohlenhydratstoffwechsel auf Insulin reagiert und das Ziel die Zucker- und Acetonfreiheit erreicht wird aber erst bei ganz unverhältnismäßig großen Mengen verschwinden die letzten Gramm Zucker aus dem Harn. Schon bei weniger schweren Fällen sieht man oft daß die letzten Spuren Zucker am schwersten weichen der beste Beweis dafür daß es einen willkürlichen Schematismus bedeutet von einem Glykoseäquivalent des Insulins zu sprechen. Das gilt nicht einmal für den gleichen Menschen in den einzelnen Stadien der Behandlung. Kurz vor der definitiven Entzuckerung sind oft zur Beseitigung von 1 g Harnzucker 10 und mehr Einheiten nötig. Es entsteht mithin die Frage ob unter allen Umständen selbst um den Preis gewaltiger Dosen von 150—200 E und darüber Zuckerfreiheit bei an und für sich reagierenden Fällen erzwungen werden muß. Ich möchte im allgemeinen nicht dazu raten vor allem nicht bei einer ambulanten Behandlung. Acetonfreiheit muß unter allen Umständen erzielt werden. Im Krankenhaus bestehen bei genauer Beobachtung der Zuckerkranken keine besonderen Bedenken wenn zur Feststellung des Minimalbedarfs sehr hohe Dosierungen an einigen Tagen vorgenommen werden. Im allgemeinen ist aber dabei zu bedenken daß gleichzeitig mit der Höhe der Dosen die Nebenwirkungen und Gefahren der Behandlung wachsen. Diät und Insulin sind so genau aufeinander eingestellt daß der Fortfall von 20 oder 30 g Kohlenhydrat sei es infolge von fehlendem Appetit oder Vergeßlichkeit des Kranken oder gar durch Erbrechen zumal bei hoher Dosierung sofort hypoglykämischer Erscheinungen hervorrufen kann.

So wird man sich in Fällen mit besonders großem Insulinbedarf damit zufrieden geben wenn Aceton ganz verschwunden ist und Zucker unter 1 % (= 10—20 g pro Tag) im Harn vorhanden sind.

In anderen auch relativ seltenen Fällen weicht zwar der Zucker aber die Ketonurie erweist sich als sehr hartnäckig und verschwindet erst allmählich bei weiterer starker Steigerung der Insulinzufuhr. Diese Kranken haben anscheinend eine so große Neigung zur Acidose daß für sie der Kohlenhydratgehalt der Standardkost nicht ausreichend ist. Steigert man ihn langsam bei zunächst unvariiertem Insulinzufuhr so verschwindet allmählich die Ketonurie. Vielfach kommt es dann aber zur Glykosurie so daß auch die Insulinmenge gesteigert werden muß. Die Kohlenhydrat- und ihr folgend die Insulinzufuhr ist unter allen Umständen so lange zu steigern bis die Ketonurie völlig geschwunden ist. Es gelingt das auch schließlich in allen Fällen. Der Insulinbedarf ist nicht immer eine konstante Größe vor allem nicht bei Kindern und vegetativ labilen Frauen. Die Periode

seelische Erregungen starke körperliche Anforderungen kleine Infektionen selbst Witterungsschwankungen besonders Föhn und Einbruch von Kaltfronten (THALHAMMER u. GRESSL) vereinzelt sogar wie ich es kürzlich sah langer dauernde direkte Sonneneinwirkung können ihn beeinflussen

Für den Aufbau der Dauerdiät mit Insulin gelten die gleichen Gesichtspunkte wie für die Dauerdiät ohne Insulin (S. 741). Bei der festen Verknüpfung von Insulin und Kohlenhydratzufuhr muß man den individuellen Lebens- und Ernährungsverhältnissen ganz besondere Aufmerksamkeit zuwenden. Einspritzungszeiten und Mahlzeiten müssen so gewählt werden wie sie für den Kranken später am besten sind. Das gleiche gilt für die Ausprobierung der von ihm beliebten Kohlenhydrate. Die Kranken müssen immer wieder darauf hingewiesen werden, daß die Insulin- und die Kohlenhydratmenge genau aufeinander eingestellt sind, so daß auch eine Abänderung der Nahrung nicht vorgenommen werden kann. Ferner muß der Kranke selbst oder seine nächste Umgebung die Technik der Insulininjektionen lernen. Abgesehen von ganz besonders gelagerten Fällen ist es nicht ratsam, ihn auf die Hilfe eines Arztes oder einer Gemeindegemeinschaft zu verweisen, da solche Abhängigkeiten große Gefahren mit sich bringen können.

Besonders zu erörtern ist die Frage, ob und in welchem Umfange die Zusammensetzung der Kost für die Dauerdiät geändert werden soll, insbesondere ihr Kohlenhydratgehalt gesteigert werden kann. Daß der Caloriengehalt der Kost auf die Höhe des häuslichen Bedarfes auch während der Arbeit gebracht werden muß, ist selbstverständlich. Im allgemeinen empfiehlt es sich aber nicht, den Kohlenhydratgehalt zu steigern, da das gleichbedeutend ist mit einer Erhöhung der Insulinzufuhr. Mit den meisten Forschern stehe ich auf dem Standpunkte, daß man angesichts der Nebenwirkungen und Gefahren mit möglichst wenig Insulin auskommen soll. Der Insulinbedarf steigt meist nicht parallel der Kohlenhydratzufuhr an, sondern in viel geringeren Progressionen. Das ist auch der Grund, warum die Hoffnung so vieler Diabetiker, daß das Insulin ihnen die Einhaltung ihrer gewöhnlichen Essweise ermögliche, nicht in Erfüllung gehen kann. Für leichte Fälle mag das wie POROIS und ADLERSPERG sowie SAKSUS gezeigt haben, vielleicht vereinzelt gelten, nicht aber für die schweren, die nicht einmal die Standardkost ohne Insulin vertragen können.

Immerhin darf auch in diesem Punkte nicht schematisch vorgegangen werden, denn es gibt Kranke, denen die relativ niedrigen Kohlenhydratmengen der Standardkost eine zu große Entbehrung bedeuten, so daß sie die darauf basierte Dauerkost zu Hause doch nicht innehalten werden. Dann kann man, zumal bei geringem Insulinbedarf, ruhig Konzessionen machen und die Kohlenhydratzufuhr (und entsprechend natürlich auch das Insulin) auf den minimal gewünschten Betrag von maximal 3–3,5 g KH pro kg Sollgewicht erhöhen. Freigebiger kann man im Falle bei besonderen Wünschen der Kranken mit der Eiweißerhöhung sein, doch sollte der Betrag von 2–3 g pro Körperkilo im allgemeinen nicht überschritten werden. Natürlich ist in jedem Falle auszuprobieren, ob und wie die Stoffwechsellage sich dadurch ändert. In mittelschweren Fällen sollte immer versucht werden, die Nahrung so zu verteilen, daß nur eine Injektion von Insulin nötig ist. Geht der Tagesbedarf über 40–60 E hinaus, so wird das nur selten möglich sein, am ehesten noch mit dem Long Insulin (Hoechst).

Bisher wurden nur die allgemeinen Gesichtspunkte und das Verfahren bei Verwendung von Standard- oder kristallinem chemischem Insulin besprochen. Dank der großen Erfindung von HAYDON u. seinen Mitarbeitern (1933) stehen uns heute außerdem die physiologisch viel zweckmäßigeren Depotpräparate oder Mischpräparate von Standard- bzw. kristallinischem Insulin mit Depotpräparaten zu Gebote, und es entsteht die Frage, welcher Präparatentyp wir den Vorzug geben sollen. Die

Frage ist wohl heute wo wir vor allem über äußerst zweckmäßige Mischpräparate verfügen hinsichtlich der unkomplizierten Fälle von Zuckerkrankheit ganz allgemein im Sinne der Depotpräparate entschieden

Eine Ausnahme machen nur die sehr labilen Diabetiker meist Kinder oder vegetativ stigmatisierte Frauen die nur in einer schmalen Zone normalisiert werden können und daher sehr leicht zwischen starkerer Hyperglykämie und Hypoglykämie hin und her schwanken

WOODRAT ZONDEK u. s. haben solche relativ seltenen Fälle (etwa 3–5% der Gesamtzahl) beschrieben und auch ich kenne sie Hier ist die verzögernde Wirkung der Depotpräparate zu unkontrollierbar und hinsichtlich der Hypoglykämie zu unsicher so daß man gezwungen ist täglich mehrfache (2–3) kleine Injektionen von Altinsulin in genau ausprobiertem Abstand von der Nahrungsaufnahme an der Hand von Blutzuckertageskurven vorzunehmen

BOLLER (Z) riet vor allem Ärzten ohne größere Erfahrung auf die em Gebiete an zunächst ihre Kranken auf Standardpräparate und dann erst auf Depotpräparate einzustellen Diese Anweisung scheint mir wenig zweckmäßig da sie eine zeitraubende Doppeleinstellung erfordert Neue Kranke sollten daher in der Regel gleich auf Depot oder Mischpräparate eingestellt werden bei alten mittelschweren Fällen kann man von einer Umstellung absehen wenn sie auf eine Altinsulininjektion gut eingestellt sind und sich dabei wohl fühlen und leistungsfähig sind

Während die Einstellung bei schweren vor allem acidotischen Fällen in der Regel im Krankenhaus erfolgen sollte ist das bei mittelschweren Fällen auch ambulant möglich sofern guter Wille und große Gewissenhaftigkeit vorhanden sind

Das zeigen vor allem die großen Erfahrungen von GREIFF (Z) in seiner 23000 Kranke umfassenden Diabetikerzentrale in Berlin GREIFF beginnt gleich mit 20 E Depot Insulin und steigert wenn nötig bei einer Standardkost von 100–200 g Vollkornbrot und 250 g Kartoffel die Menge allmählich um 4–8 E in mehrtägigen Intervallen Zur Kontrollierung der Einstellung und wenn möglich Verbesserung der Kohlenhydrat Toleranz rat er zu einer jährlichen Kur in einem Diabetikerheim In Amerika und für solche Zwecke vor allem bei Jugendlichen auf Initiative von JOSLIN besondere Diabetikercamps eingerichtet

Die große Überlegenheit der Depotpräparate über die alten rasch wirkenden Präparate geht aus der folgenden vergleichenden Tabelle 100 meines früheren Mitarbeiters F STRIECK welche 49 schwere Diabetiker unserer Klinik die erst mit Standard dann mit Depotinsulin behandelt wurden umfaßt deutlich hervor

Tabelle 100 Erfolge der Umstellungen von Standardinsulin auf Depotinsulin (nach F STRIECK)

Zahl d. Behandlten 49	Nicht an Blutzucker (mittel) mg	Hämoglobin (mittel) %	Körper Gewicht (mittel) kg	Standard Insulin b w Protamin zink Insulin (mittel) E	Zahl der Tage bis 1. Remission
Vor Umstellung	158	09	102	499	21
Nach Umstellung	104	02	144	402	12
Differenz (±) in %	–34%	–78%	+44%	–14%	–43%

Die letzte Zeile der Tabelle zeigt die großen Fortschritte der Behandlung mit Depotpräparaten in Durchschnittswerten Im günstigsten Falle war das Protaminzinkinsulin dem Standardinsulin um das 4fache überlegen indem bei der Hälfte des Depotpräparates die doppelte Menge Kohlenhydrate toleriert werden konnte

Die Anwendung der Depotpräparate erfordert wegen ihrer langsam eintretenden und langsam abklingenden Wirkung die sich über 24 und mehr Stunden erstrecken kann ein etwas anderes Vorgehen als bei dem Standard oder kristallinen Insulin. Um schon dem Frühstück Schutz zu verleihen werden die Injektionen zweckmäßig 1½—2 Std vor dem Frühstück vorgenommen. Dieses soll nur 20% der Gesamtkh in Form von Brot, Kartoffeln und sonstigen Cerealien enthalten. Die Hauptmenge von 50—60% soll beim Mittagessen gegeben werden. Der Fast am Abend. Dabei ist es wünschenswert daß worauf BOLTER mit Recht kurzlich hinwies das Abendessen nicht um 6—6½ Uhr wie es oft geschieht eingenommen wird sondern erst um 7½—8 Uhr vor allem dann wenn eine 2. Injektion die gewöhnlich kleiner genommen werden kann als die erste sich als nötig erweist.

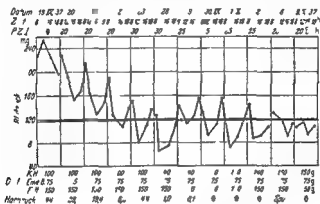


Abb. 65 Bei der Durchführung einer Depotinsulinbehandlung (n. H. F. STRIECK)

Prinzipiell mindestens 2mal oder noch häufiger Depotpräparate zu injizieren wie DEPTICH (Z) es vorschlägt halte ich wegen der Belastigung der Kranken und der Gefahr von Summierungseffekten wenig zweckmäßig. Eine 3. Injektion wird sich bei Depotpräparaten fast immer vermeiden lassen.

Sofern nicht ein sehr schwerer Diabetes mit Ketonurie und starker Glykosurie vorliegt empfiehlt es sich bei bisher noch nicht insulinisierten Kranken mit einer kleinen Dose von 10—15 E Depotinsulin zu beginnen. Sollte schon vorher Insulin gegeben sein so wird man die letzte frühere Menge als Anfangsdosis nehmen. Die Steigerung der Anfangsmenge muß langsam vorgenommen werden da ein Urteil ob eine weitere Erhöhung notwendig wird gewöhnlich erst nach 2 bis 4 Tagen möglich ist.

Es ist selbstverständlich daß die Kost gleichzeitig keine Änderung ihrer Zusammensetzung hinsichtlich der Hauptkohlenhydrate erfahren darf da sich sonst der Insulinbedarf unkontrollierbar ändert. Sollte man mit einer Einzeldosis von höchstens 50—60 E nicht auskommen so ist eine zweite am zweckmäßigsten 1—2 Std vor einem späten Abendessen zu verabfolgen. Die obige Abb. 65 einer Beobachtung meiner früheren Klinik von F. STRIECK entnommen gibt ein Beispiel für die Durchführung der Depotbehandlung mit den zur Beurteilung notwendigen Angaben.

Sie zeigt vor allem den langsam eintretenden Effekt der Depotpräparate. Während zu Anfang der Blutzucker mit 100 E Protaminzinkinsulin bei 100 g Kh

den neuesten Erfahrungen von JOSLYN u. Mitarb. (1952) nur noch 18% der Zuckerkranken im Koma sterben. Diese Zahl ist aber noch zu niedrig gegenüber der Menge, die an und für sich hätte gerettet werden können. Jedes Präkoma d. h. jeder Kranke mit ausgesprochener KUSSMAULScher Atmung kann gerettet werden, wenn es richtig erkannt wird. Ebenso herrscht Einigkeit darüber, daß das ausgebildete Koma in den ersten Stunden in der Regel noch eine günstige Prognose hat, die sich aber stündlich zunehmend verschlechtert, weil dann die im Organismus bereits eingetretenen Schädigungen nicht mehr reversibel sind. Zu spätes Erkennen des Ernstes der Situation bei dem Kranken und seiner Umgebung und zu späte und zu unwirksame Hilfe (oft zu kleine Dosen Insulin) von seiten des zuerst gerufenen Arztes sind die Ursachen der immer noch viel zu hohen Mortalität im Koma. Die wirksamste Therapie ist natürlich auch hier die Prophylaxe, die Verhinderung des Komats durch rechtzeitige Erkennung und konsequente Behandlung der Krankheit.

Jeder Kranke, der einmal ein Koma überstanden hat, ist natürlich als besonders gefährdet zu betrachten, obwohl manchmal erstaunliche Besserungen vorkommen. Am traurigsten sind die allerdings sehr seltenen Fälle, in denen die Komagefahr eine so dauernde ist, daß die Kranken lange Zeit nur noch im Krankenhaus mit Insulin und geeigneter Diät künstlich über Wasser gehalten werden können, da sie in ihr gewöhnliches Milieu zurückgekehrt immer wieder von neuem zu versinken drohen. Ich kenne Fälle, in denen zwei Jahre hindurch zwölf komatöse Zustände einander gefolgt sind, die immer wieder neue Klinikaufnahmen erforderten. Als Ärzte haben wir natürlich die Pflicht, solche *vita minima* künstlich aufrechtzuerhalten.

Wenn auch im Endzustande der Krankheit im Koma die Erfolge des Insulins zweifellos am eindrucksvollsten wirken, so sind sie doch auch sonst für die unzähligen schweren Fälle ganz gewaltig. Wenn man bedenkt, wie traurig das Schicksal dieser Kranken früher oft war und mit welchen Diätrestriktionen sie sich nur mühsam vor dem Tode retten konnten, so ist es ein ungeheurer Fortschritt, daß das Insulin es heute fast jedem gewissenhaften und ärztlich gut beratenen Diabetiker ermöglicht, bei einer ausreichenden Kost objektiv und subjektiv symptomfrei zu sein, in der Regel auch seinem Berufe nachzugehen und annähernd so lange zu leben wie Nichtzuckerkranke.

Dazu kommt aber in vielen Fällen eine günstige Wirkung in der Richtung einer echten Heilung, d. h. eine allmähliche Toleranzsteigerung, die nicht anders zu erklären ist als durch die Annahme einer anatomischen und funktionellen Erholung des Inselapparates. Entgegen manchen älteren Annahmen sind Hypertrophien und Neubildungen von Inselzellen durchaus möglich. Besserungen sogar von heilungsartigem Charakter sind früher auch bei zweckmäßiger diätetischer Behandlung in leichten Fällen beobachtet. Für schwere Fälle unter Insulinwirkung ist das früher in den ersten zwei Jahren der Insulintherapie von den meisten Beobachtern und auch jetzt noch vereinzelt bestritten worden. Es ist das auch verständlich, wenn man kurze Behandlungszeiten von wenigen Wochen oder Monaten überblickt. Sieht man aber Jahre hindurch Kranke in gewissen Abständen immer wieder, so ist meines Erachtens gar nicht so selten eine allmähliche Besserung der Toleranz selbst anfanglich sehr schwerer Fälle unverkennbar. Ich sehe dabei natürlich von solchen ab, die durch interkurrente Erkrankungen infektiöser Art oder schwere seelische Note eine plötzliche Verschlechterung ihrer Stoffwechsellaage erfahren hatten und dann sich wieder erholten. Folgendes Beispiel mag dies zeigen.

27-jähriges Fräulein M. R. Beginn des Diabetes wahrscheinlich 1920. Allmähliche Verschlechterung ohne strengere Diät und ohne akuten Infekt bis zum ausgesprochenen Präkoma am 11. Februar 1927. In häuslicher Behandlung bis 10. März 1927. Mit 90 g Kohlenhydrat 50 g Eiweiß

300 Calorien und 0,1% Blutzucker bei 60 E Insulin zucker und acidosefrei mit 7 kg Gewichtszunahme wieder entlassen Ambulant dauernd weiter beobachtet Bei gleicher Nahrung Absinken des Insulinbedarfs bei vollem Wohlbefinden auf 0 E 8 Wochen Insulin willkürlich ausgesetzt sofort Verschlechterung d. Stoffwechsels Nach stationärer Behandlung vom 21. November bis 1. Dezember 1917 Insulinbedarf w. der 80 E bei gleicher Diät wie vorher Besserung der Toleranz zu Haus bei gleicher Diät bis auf einen Insulinbedarf von 40 E Oktober 1918 durch schwere seelisch Erschütterungen bei 30 E wieder Auftreten von 13 Zucker Aceton und Acetessigsaure schwach positiv Blutzucker 0,19% Nach fünf täg. ärztlicher Behandlung bei gleicher Diät zucker und acidosefrei (Blutzucker 0,13%) mit 50 E Insulin zu Haus später ohne Schaden des Stoffwechsels Herabgehen auf 3 E Weitere Gewichtszunahme um 1 kg auf 61 kg (b. 1,57 cm Größe) bei vollem Wohlbefinden und voller Arbeitsfähigkeit

Ähnliche Beobachtungen sind auch von anderer Seite mitgeteilt worden und vor allem von JOSLIN und seinen Mitarbeitern (2)

Die Chancen solcher Toleranzverbesserungen sind natürlich um so besser je sorgfältiger und gewissenhafter die Kranken sich halten Im allgemeinen sind sie bei mittelschweren Formen häufiger Manche verwandeln sich sogar wieder in leichte Formen zurück und bedürfen des Insulins überhaupt nicht mehr

Auch bei Komplikationen und Begleitkrankheiten leistet das Insulin meist Großes wenn auch leider hier manchmal vor allem bei akuten Infekten völlige Versager vorkommen (vgl. die insulinrefraktären Fälle S 800) Es unterliegt keinem Zweifel daß diabetogene Erkrankungen der Haut der Lungen des Nerven systems und der Augen oft außerordentlich rasch gebessert bzw. geheilt werden Am größten sind die Erfolge bei chirurgischen Erkrankungen Die Gefahren schwerer Infektionen bei Gangrän und Furunkulosen sind erheblich herabgemindert Es gelingt Gliedmaßen oder Gliedmaßenstücke zu erhalten die früher zur Rettung des Lebens amputiert werden mußten Selbst eine diabetische Lungengangrän sah ich einmal unter Insulin und Pneumothorax nahezu ganz ausheilen Aber auch da wo chirurgische Eingriffe schließlich nötig werden ist die früher sehr zweifelhafte Prognose kaum schlechter geworden als bei den gleichen Krankheiten ohne diabetische Komplikation Besonders eindrucksvoll in die er Beziehung ist schon eine ältere Statistik von WILDER u Mitarb. von der Mayo Klinik Von 667 operierten Diabetikern starben nur 20 und in keinem dieser Fälle war der tödliche Ausgang der Zuckerkrankheit zur Last zu legen Hinsichtlich der glänzenden Resultate von JOSLIN u a sei auf das Schlusskapitel Prognose der Diabetes therapie verwiesen

## 22) Die Nachteile Nebenwirkungen und Gefahren der Insulinbehandlung und ihre Bekämpfung Die Hypoglykämie

Die Insulintherapie hat wie jede Injektionsbehandlung ihre Unannehmlichkeiten und wie fast jede differente wirksame Therapie ihre Nachteile und Gefahren Sie ist ein zu einschneidendes Schwert

Es ist keine Kleinigkeit Jahre hindurch täglich 1—2mal oder gar mehr Injektionen zu bekommen oder sich selbst zu machen Die unvermeidlichen Stichschmerzen die Gefahren der Hautinfektion Entzündungen der Haut auch ohne Infekt Abhängigkeit von der Umgebung und Uebelstände unter denen empfindliche und feinnervige Menschen oft recht erheblich leiden zumal wenn sie sich selbst spritzen was jeder Diabetiker tun sollte Wenn auch die meisten Kranken sich daran gewöhnen oder diese Nachteile in Kauf nehmen so gibt es doch ganz vereinzelt Patienten die so dadurch gequält werden daß sie leider der Krankheit unter Verzicht auf das Insulin ihren Lauf lassen oder sogar wie in zwei Fällen von denen ich horte zum Selbstmord ihre Zuflucht nehmen

Glücklicherweise sind die Zeiten längst vorbei in denen durch schlechte Fennung der Präparate von reizenden Beimengungen bei empfindlichen Patienten kleine aseptische Entzündungen an den Injektionsstellen öfter auftraten

Verschwunden sind sie aber selbst bei den besten und angeblich reinsten Präparaten auch heute noch nicht. Die Angaben über die Häufigkeit des Vorkommens dieser Reaktion die schon sehr bald als anaphylaktische erkannt wurden schwanken in der Literatur zwischen 7—30% (LAWRENCE ALLAN u SCHERRER COLIENS u Mitarb u a JOSLIN u Mitarb verzeichnen geringfügige lokale Reaktionen bei Beginn der Behandlung in 15—30% stärkere Reaktionen in 73—163% (lat und eigene Angaben bei BAILEY). Diese leichten Veränderungen der Haut um die Stichstelle herum imponieren meist als eine gewöhnliche Urticaria aber gewöhnlich ohne dickere blasse Quaddelbildung. In der Regel kommen sie in den ersten 8 Std nach den Injektionen und verschwinden nach 8—10 Tagen. Sie treten meist nicht schon bei den ersten Injektionen auf sondern erst wie es für Überempfindlichkeitsreaktionen charakteristisch ist nach 8—14 Tagen und verschwinden in den meisten Fällen nach ungefähr der gleichen Zeit wieder. Einer Behandlung bedürfen sie im allgemeinen nicht. Nur wenn das Brennen sehr lästig ist sind Anästhesin oder in sehr peinigen Fällen Mentholcocainalsben am Platze. Ehe man diese lokalen Reaktionen dem Insulin zur Last legt muß man sich vergewissern daß sie nicht etwa durch kleine Mengen Alkohol bedingt sind die bei der Sterilisierung der Spritzen oder der Haut zurückgeblieben sind was auch durch gründliches Ausspritzen eventuell mit kleinen Mengen Insulin oder durch Auskochen der Spritzen das für die meisten Kranken allerdings zu Hause auf die Dauer recht mühsam ist verhindern läßt. Selbstverständlich sind intracutane Injektionen die auch und zwar sofort Quaddelbildungen hervorrufen zu vermeiden.

Während die geschilderten isolierten streng umschriebenen Hautveränderungen wenn überhaupt nur eine geringe Belästigung für die Kranken bedeuten ist die Situation eine andere wenn der ganze Organismus allergisch reagiert. JOSLIN u Mitarb fanden das früher unter 20000 Kranken in 1%. Bei HALLERMANN und in unserem Krankengut waren es etwa 0.5%. Unvergesslich ist mir aus den ersten Jahren der Insulinera ein Kranker bei dem bei jeder neuen Injektion sämtliche alten Injektionsstellen urticariell aufflamten.

Es kann auch zu einer Urticaria des ganzen Körpers kommen oder zu schwerem angioneurotischem Ödem des Gesichts des Kehlkopfes in sehr seltenen Fällen sogar des ganzen Körpers mit Fieber Lebeschmerzen Durchfall oder sogar einer Purpura. Es ist sogar tödliche Anaphylaxie beschrieben worden (lat bei RATHERY (Z) u COVSTAN (Z)). Manchmal kommt es in solchen Fällen zu einer totalen oder weniger starken Insulinresistenz (GROTE HARR SCULL u PATTY) in einem Falle von GLASBERG u Mitarb sogar bis zu einem Insulinbedarf von 1100 E täglich.

Die Überempfindlichkeit kann so groß sein daß schon ein Millionstel Einheit genügt um Reaktionen auszulösen (ESTEN u DUMM).

Die Frage welcher Stoff im Insulin diese Erscheinungen auslöst wird verschieden beantwortet. Gegen die Bedeutung minimalster Verunreinigungen sprach daß selbst das gewöhnliche reine kristallinische Insulin sie auslösen kann. Protamin oder Protaminzink Surfen oder ähnliche Zusätze machen es sicher nicht. LOWELL nimmt an daß das kristallinische Insulin zwei verschiedene Antikörper erzeugt einen thermostabilen der die Insulinwirkung aufhebt und einen thermolabilen der bei passiver Übertragung in die Haut Gesunder eine schwere Urticaria die sogar den ganzen Körper befallen kann auslöst.

Ich glaube daß das Problem durch die Untersuchungen von HULT u JORPES doch im Sinne einer Anaphylaxie durch irgendwelche minimalen Beimengungen gelöst ist. Sie fanden daß mit zunehmender Häufigkeit des Umkristallisierens von kristallinischem Insulin die Faktionen immer schwächer werden und schließlich ganz verschwinden. Das Insulin an sich macht also diese Erscheinungen nicht.

Interessant ist die Feststellung der schwedischen Forscher daß die Allergie dann nicht nur vorübergehend verschwindet sondern auch nicht wiederkehrt wenn die alten früher anaphyllaktisch wirkenden Präparate wieder erneut gegeben werden. Diese wichtigen Untersuchungen sind mehrfach bestätigt so z B von SCHWARZ u KOLLER. Die Firma Vitrum in Stockholm bringt solche mehrfach umkristallisierten Reinsuline in den Handel. Man sollte sie trotz des hohen Preises in allen Fällen „hwerer Allergie“ verwenden sofern nicht was manchmal auch schon hilft durch Wechsel des Präparates am besten Anwendung der Ely Lilly Fabrikate bereits ein Erfolg erzielt werden kann.

Zur *symptomatischen Behandlung* kommen die gleichen Stoffe in Betracht wie sie sonst bei allgemeiner Anaphylaxie verwandt werden. Calciuminjektionen am besten in Form des Avenuls. Histamine und besonders die neuen Antihistaminica wie Benadryl, Antistin, Avil, Sovensol u a neben vegetarischer und salzfreier Kost. Die Wirkungen sind nicht zuverlässig. Das gleiche gilt für eine Desensibilisierung bei der man mit 0,1 cm<sup>3</sup> einer Insulinlösung 1:100000 subcutan oder besser noch  $\frac{1}{1000}$  E intracutan in steigenden Dosen beginnt. Die Mengen können bis 0,2 E gesteigert werden. Die Injektionen werden am besten  $\frac{1}{2}$ —1 Std vor der notwendigen Einspritzung gemacht. Diese Behandlung ist sehr mühevoll und auch nicht sicher erfolgreich.

Eine andere sehr merkwürdige lokale Insulinreaktion die zwar keine Schmerzen macht aber viele Patienten zunächst sehr beunruhigt ist die sogenannte *Insulinlipodystrophie*. Sie wurde 1926 unabhängig voneinander von DEPISCH Wien und WILDER, BABORKA u Mitarb in Amerika beschrieben. Es handelt sich dabei um einen eigenartigen Fettschwund im Unterhautzellgewebe in seltenen Fällen besonders bei Kindern und Frauen (PRIESEL u WAGNER) (2) auch um eine lipomartige Wucherung. Epidermis und Cutis über diesen Stellen sind stets intakt. Betroffen sind die Hauptstellen des Körpers die für Injektionen benutzt werden also vor allem Oberschenkel, Oberarme, Brust, Gesäß und Bauch und zwar dann wenn immer die gleiche Stelle getroffen wird. Meist sind es Kinder oder Frauen im klimakterischen oder prälimakterischen Alter fast nie Männer über 20 Jahren (MARBLE u SMITH). Diese Atrophien können in sehr seltenen Fällen offenbar als reflektorische trophoneurotische Fernwirkungen in leichter Form auch an Körperstellen auftreten an denen gar keine Einspritzungen erfolgt sind z B am Gesicht. Meist sind die durch den Fettschwund entstehenden Stellen ziemlich klein sie können aber auch wie ich in einzelnen Fällen sah über zwei Männerfüße groß erreichen.

So entstanden bei einer sehr korpulenten älteren Dame meiner Beobachtung vier große Löcher an beiden Oberarmen und Oberschenkeln welche die Kranke sehr beunruhigte weil sie sie für Muskelschwund hielt.

Die Angaben über Häufigkeit dieser Lipodystrophie wechseln sehr zwischen 1—34,7% (eingehende lat und monographische Darstellungen bei KEHRER u DEPISCH, MARBLE u SMITH). Letztere geben für JOSELYNs Kranke einen Hundertsatz von 14,4 bei Kranken unter 20 Jahre von 32% an. DEPISCH von etwa 10%. In unserem Krankengut waren es 2%. Diese Vorkommnisse sind wie auch JOSELYN feststellt bei den Depotpräparaten seltener als beim Standard und kristallinen Insulin. Vielleicht hängt das mit dem geringeren pH 7,5 von Protamininsulin gegenüber der leicht sauren Faktion (pH 2,5—3,0) der älteren Präparate zusammen.



Histologisch findet man eine einfache Fettatrophie ohne Entzündungserscheinungen

Auch schwere Fettverluste können im Laufe der Zeit durch Fettneubildung wieder ersetzt werden sofern nicht in die gleichen Stellen wieder neue Injektionen vorgenommen werden

Die Ursachen dieser merkwürdigen Insulinwirkungen auf das Fettpolster sind noch in Dunkel gehüllt Maßgebend ist sicher das Insulin selbst und nicht etwa irgendwelche minimalen Verunreinigungen Dafür spricht die Tatsache daß wenn auch anscheinend sehr viel seltener selbst bei mehrfach umkristallisierten Reinsulinen die Veränderungen sich einstellen können Bei Morphinisten kommt dergleichen nie vor Bei Alloxan Ratten läßt sich durch Insulin auch keine Fettatrophie erzeugen

Als Ursache angeschuldigt werden mechanische Peize (schlechte Injektionstechnik) chemische Reize (Alkoholreste in der Spritze

altern Tricresolmengen bei älteren Präparaten) oder dynamische Zuckwirkungen und schließlich Verrenschädigungen und trophoneurotische Peize Beiden selteneren Fethypertrophien liegt wahrscheinlich eine lokale Insulinmangel vor H. BECHER hat darauf hingewiesen daß die besondere morphologisch funktionelle Struktur der am meisten betroffenen Körperstellen insbesondere der Oberschenkel mit ihrem straffen Verspannungssystem und den dichten Unterhautpoltern leicht den Fettpolsteranteriorien infolge des Insulin-Vorschub leistet

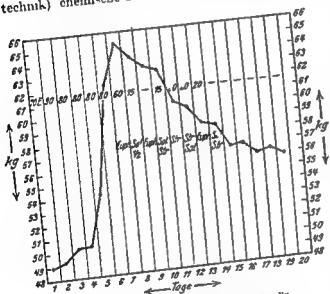


Abb. 66 Enorme Wasserrationen durch Insulin (Euph. Euphyllin Sal. Salyrg. u. St. St. oph. atin)

Therapeutisch ist entscheidend daß solche geschädigten Stellen nicht mehr zur Injektion benutzt werden und daß systematisch mit den Hautpartien unter weit gehender Verwendung fast des ganzen Stammes und der Oberarme und Oberarmen gewechselt wird

BOLLER u. WIECHMANN haben versucht durch Zusatz von kleinen Mengen von Schleisch oder 1% Novocainlösung die Lipodystrophie zu verhindern Die Beurteilung solcher prophylaktischer Maßnahmen ist sehr schwierig Erwähnt JOSLIN u. Mitarb. u. a. lehnen sie ab Auch DEBISCH sah viele Versager Erwähnt sei in diesem Zusammenhang eine Beobachtung von ihm bei einer 62-jährigen Frau bei der die Verwendung von Altsulin zu einem Fettschwind führte der Übergang zu Novocain (Hoechst) im Anschluß daran aber zu einer Lipombildung Betäubungsinjektionen (BETRAM) und vegetarisch basische Kost (MALTEV) haben sich anscheinend nicht bewährt

J. G. FOX u. Mitarb. (1953) behaupten daß ein Hyaluronidasezusatz zum Insulin die Entstehung von Insulinatrophie verhindern könne

Neuerdings (1934) hat P. GUTHRIE (unter KATZ) in 56 Fällen von Insulinlipodystrophie durch Insulininspritzungen in die Tiefe der Dellen eine Beseitigung der Fettschwunde erzielen können.

Ein weiterer, aber meist vorübergehender Übelstand ist die Neigung des Insulins Ödeme zu machen. Ursache sind nach POWTREE, BEARD, MEYER, BISCH u. a. (Lit. und Diskussion bei H. MARX) die Alkalisierung des Körpers und starke Kochsalzretentionen. Während mäßige Wasserretentionen in Form von allgemeiner Gewichtszunahme gern als Zeichen der Besserung hingenommen werden, wirken ausgesprochene Ödeme alarmierend, zumal dann, wenn durch Volumzunahme der Leber noch ein unangenehmes Druckgefühl im Abdomen sich hinzugesellt. Gewichtszunahmen von 10–12 kg im Laufe weniger Tage sind keine Seltenheiten. Ein besonders hohes Maß (16 kg in 7 Tagen) erreichte die Retention bei einem unserer Kranken, den REINWEIN, beschrieb. Die beigefugte Kurve (Abb. 66) zeigt das sehr eindrucksvoll. Diese Zustände haben von ganz seltenen Ausnahmen abgesehen weder mit einer Herz- noch mit einer Nierenschädigung etwas zu tun, sondern sind lediglich der Ausdruck einer abnormen Wasserfixation im Gewebe, zu der der Diabetiker auch sonst neigt. Oft schwinden diese Ödeme wieder von selbst, zumal wenn man die Dosen etwas senkt. Besser aber ist es, die Entwässerung durch Kochsalz- und Wasserarmut der Kost, evtl. durch Euphyllin, geben zu fördern.

In ganz seltenen Fällen kann das Insulin auch einmal kardiale Ödeme auslösen. Schon 1923 wurde vom holländischen Insulin-Komitee und GIGON auf Herzschädigungen durch das Insulin aufmerksam gemacht. Später kamen weitere Beobachtungen dazu, so von BILDING, STRAUSS u. a. (Lit. bei H. STRAUSS), die mindestens den Verdacht solcher Störungen nahelegten. Zum Teil handelte es sich aber um komaartige Kranke, bei denen natürlich schwer zu entscheiden ist, ob eine Herzschädigung dem Koma oder dem Insulin zur Last gelegt werden muß. Bei den modernen Präparaten sind bei Herzgesunden niemals mehr Störungen, die mit Sicherheit oder großer Wahrscheinlichkeit auf das Insulin zurückzuführen sind, beschrieben worden.

Sichere Schädigungen außerhalb des Komas können aber in sehr seltenen Fällen eines nicht mehr ganz gesunden Herzens eintreten. REINWEIN hat zuerst von einer solchen Falle beschrieben; seitdem sah ich noch einen weiteren. Wegen ihrer Seltenheit und der eigentümlich paradoxen Wirkung des Insulins sei einer dieser Fälle, der auf unsere Klinik beobachtet wurde, hier kurz mitgeteilt (s. Abb. 67).

Frau F., 48 Jahre, Vater sehr fettleibig, starb an Herzschlag. Auch ein Bruder und eine Schwester sehr korpulent. Zeilen normale Geburten. Als Kind immer gesund, nach den Schwangerschaften zunehmend korpulent. Gewicht bei einer Länge von 145 cm 84 kg. Nach der Geburt des zehnten Kindes Brustdrüsenvergrößerung, an die sich eine Blutvergiftung anschloß, ein haben soll. Es soll damals (1900) auch das Herz schon angegriffen gewesen sein. Ge-schwellene Füße nie vorhanden. Bald nach der Heilung starker Durst. Es wurde eine Zuckerharnruhr festgestellt, aufgestellt nur Diätvorschriften. 1933 erste Insulinbehandlung. Darauf ein Jahr lang sehr wohl. In den folgenden Jahren keine Diät. 1936 drei Wochen Insulin und Synthalinbehandlung, außerhalb der Klinik (erwünschte Diäten-ehrinkung). Im November 1938 eine geringe Atemnot. Am 24. Dezember 1938 starker Anfall von Atemnot und Herzklopfen. Der genannte Arzt machte sofort eine Insulininjektion. Dies wurde auch an den nächsten Tagen wiederholt. Am 9. Januar 1939 beginnende Schwellung der Füße, zunehmende Atemnot. Wiederum Insulin gegeben. In der folgenden Nacht stürzte Schwellung der Beine und verstärkte Atemnot. Vom 10. Januar ab täglich zwei Insulininjektionen (von je 20–50 E). Die Schwellungen wurden aber immer stärker. Vor Atemnot konnte die Kranke es nicht mehr im Bett zu halten. Vom Arzt wurde ein Koma diabets um mit an gesprochen. Kussmaul'sche Atmung und starker Acetonurine eintraten.

Aufstehbefähigkeit Stärkste Dyspnoe. Kann kaum sprechen. Starke Cyanose. Hochgradige Ödeme am ganzen Körper. Arterien-Riech wenig nach Aceton. Gewicht 108 kg bei einer Länge von 145 cm. Liegendgrenzen vorne 51 cm, hinten bedeckt bis Höhe des 9. Brustwirbels. Dornfortsatzes 11. Mittelscapula bei links deutlicher Erguß festzustellen. Über den Lungen

reichliche bronchitische Geräusche. Herzgrenzen sind bei den ersten Untersuchungen wegen der Ergüsse nicht zu bestimmen. Der zweite Pulmonalton ist deutlich akzentuiert. Blutdruck 125/75 mm Hg. Auch bei der ersten radiologischen Untersuchung ist eine Abgrenzung des Herzschatteus nicht möglich. Bei einer späteren Untersuchung nach dem Verschwinden des Ödems Herzgröße 41/101 cm. Im EKG negative T-Schwankung. Leber und Milz deutlich vergrößert. Ascites in den Beinen und Armen abgesehen von den Ödemen keine Veränderungen. Im Urin 12% Zucker. Mäßige Mengen Eiweiß. Im Sediment einzelne hyaline Cylinder. GERHARDSche und LEGALSche Proben positiv. Insulin wird sofort angesetzt. Sofortige Tee. Sonst keinerlei Nahrung. Daraufhin starke Entwässerung. Verschwinden der Glykosurie. Absinken der Hyperglykämie. Acetonurie in mäßigen Grenzen. Bezüglich des weiteren Verlaufs vgl. die Kurven (Abb. 6). Gewichtsabnahme etwa 20 kg. Toleranz bei der Entlassung wurden 100 g Brot und 100 g Kartoffel bei 1 g Eiweiß pro Kilogramm Gewicht und 20 Cal verbraucht, wenn die Kranke jeden zweiten Tag je 20 E Insulin erhielt. Im Laufe der Beobachtung gelang es so, das Körpergewicht normal zu halten. Der Blutzucker betrug bei der Entlassung morgens nüchtern 0,160%.

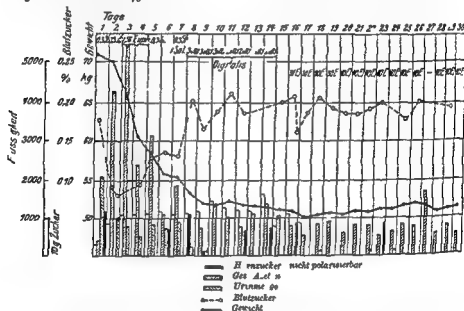


Abb. 6. Herzaufbau durch Insulin und sekundäre Schädigung des Kohlenhydratstoffwechsels.

Bemerkenswert an diesen Fällen ist nicht nur die schwere Schädigung des Kreislaufs, sondern auch vielleicht auf dem Wege über diese die zunehmende Verschlechterung der Stoffwechsellage durch das beste Diabetesmittel. Beide Faktoren besserten sich sofort nach Aussetzen des Insulins und Darreichung wirksamer Herzmittel. Die kardiale Dyspnoe konnte in Verbindung mit der Ketonurie als beginnendes Koma imponieren und wurde draußen auch dafür gehalten. Weitere Insulinzufuhr hatte hier aber nicht rettend, sondern wahrscheinlich tödlich gewirkt. Daher ist die richtige Erkenntnis und Beurteilung solcher Situationen praktisch von der größten Bedeutung. Eine gewisse Vorsicht ist bei Kranken mit Angina pectoris geboten, da BLOTTNER hier 3mal unmittelbar nach Blutzucker stürzen infolge großer Insulindosen Myokardinfarkt auftreten sah.

Während die bisher beschriebenen Nachteile und Nebenwirkungen mehr oder weniger harmlos sind, bedeutet die toxische Insulinhypoglykämie in ihren leichteren Formen eine ernsthafte Störung, in den schwereren eine starke Gefahr, die nicht richtig erkannt, sogar zum Tode führen kann.

FISCHLER war wohl vor etwa 50 Jahren der erste, der dies vielgestaltete Krankheitsbild zuerst entdeckte und richtig deutete. Aus gemeinsamen Arbeiten mit

ihm ist es mir noch als etwas ganz Neues unvergeßlich. Es trat bei Hunden auf deren Leber durch eine Kombination von ECKHARDT'Scher Fistel mit Phosphor und Phlorrhizinvergiftung schwerst geschädigt war, so daß der Blutzucker auf subnormale Werte fiel. Später fanden MANN u. MAGATH (lat. bei MEYTHALER u. STAHNKE) das gleiche bei leberlosen Tieren. Es entsteht auch wie MEYTHALER u. STAHNKE zeigten, wenn bei Hunden das Blut der Vena pancreatoduodenalis mit Umgehung der Leber in die Nierenvene geleitet wird. Die Entdecker des Insulins, BANTING u. BEST beobachteten den gleichen Zustand bei ihren Kanarienvögeln, denen sie ihr neues Präparat einspritzten in Gestalt von Bewußtlosigkeit und schweren Krämpfen, wenn der Blutzucker unter  $40 \text{ mg } \%$  absank. Diese Erscheinungen werden für die Wirkamkeitsbestimmungen der Insulinpräparate verwandt. Beim Menschen beschrieb sie die ersten Kliniker, die in Toronto mit Insulin arbeiteten: FLETCHER u. CAMPBELL zuerst. Hinzu tritt die Theorie der Insulinhypoglykämie sei auf die neueste Darstellung von HOFMEIER verwiesen.

Viele Zuckerkrankheiten, die Insulin spritzen kennen den Zustand auch aus eigener Erfahrung oder Schilderungen von Leidensgenossen. UMBER (Z) fand das Syndrom bei 90% seiner Kranken, sofern man leichtere Symptome mit einrechnet. JOSLIN (Z) stimmt dem zu und meint, daß die meisten Kliniker zu ähnlichen Zahlen kamen. Mir erscheint diese Zahl ziemlich hoch gegriffen. Bei unseren Kranken waren es kaum mehr als 60–70%. Die Zahl wird um so höher, je mehr Kranke insulinisiert werden und je größer die Energie des Arztes hinsichtlich einer vollkommenen Kompensation des Diabetes ist. Aus den Nachkriegserfahrungen wissen wir, daß unterernährte Kranke besonders leicht betroffen werden (WENDT u. ARNOLD). Schwerere hypoglykämische Erscheinungen sind relativ selten. OPPENHEIMER gibt sie für UMBERS Krankengut (Z) mit 2,7%, vielleicht etwas zu niedrig an.

Nicht jede Hypoglykämie ist manifest, d. h. führt zu klinischen Erscheinungen. Das gilt vor allem für die Depotpräparate, bei denen eine gewisse Anpassungsmöglichkeit vorliegt.

RABINOWITSCH u. PETERS beschrieben einen jugendlichen Zuckerkranken, der bei einem 6 Std. bestehenden Blutzucker von 0 keine klinischen Erscheinungen bot. KATZCH sowie MARELE u. WHITE sahen ähnliches bei  $7\text{--}10 \text{ mg } \%$ . Meist sind allerdings doch ganz leichte Anomalien da. Bei  $20\text{--}30 \text{ mg } \%$  ist es nach eigenen Beobachtungen nicht ganz so selten. Maßgebend für das Auftreten klinischer Störungen sind außer der absoluten Tiefe der Blutzuckerwerte ihre Dauer, ferner die Höhe des Spiegels vorher und die Raschheit des Absturzes. So kann es vorkommen, daß bei normalen oder selbst erhöhten Zahlen (sogar  $200 \text{ mg } \%$ ) schockartige Reaktionen eintreten können (SUDDERMAN u. AUSTIN u. WILLIAMS sowie eigene Beobachtungen).

Die Symptomatologie der manifesten Insulinhypoglykämie ist von einem ungeliebten Gestaltenreichtum auf allen Gebieten des Körpers und der Seele. Es gibt fast nichts, was hier nicht vorkommen kann. Selbst schwere Blutungen aus Nieren, Magen (LIPS) und Lungen (ohne Tuberkulose) sind beschrieben (LANGSTON). Auch hämorrhagische Diathesen mit multiplen Hautblutungen nach nur 20 Einheiten habe ich zweimal gesehen. Es gibt keine sonstige Vergiftung von annähernd ähnlicher Vielseitigkeit des klinischen Bildes. Das ist verständlich, denn der Zucker ist der Brennstoff des Lebens, wie MACLEOD ihn nannte. Steht er nicht in genügender Menge zur Verfügung, so leiden mehr oder weniger die gesamten körperlichen und seelischen Funktionen des Menschen.

Die Symptome gehen sowohl in der Richtung von Erregungen wie von Hemmungen, wobei die letzteren überwiegen. Sie sind zum größten Teil cerebraler Natur, weil das Gehirn gegen Zucker- und demzufolge Sauerstoffmangel wegen seiner Glykogenarmut besonders empfindlich ist.

Nach dem Grade ihrer Schwere läßt sich die Hypoglykämie in fünf verschiedene Stadien einteilen: leichteste Fälle in denen nur ein ganz geringfügiges Abweichen von dem normalen körperlichen und seelischen Verhalten vorliegt, leichte Fälle welche durch Heißhunger und vasomotorische Störungen gekennzeichnet sind, schwere in denen es zu erheblichen psychischen und neurologischen Abweichungen kommt und die schwerste Form, das Coma hypoglycaemicum.

Auf jeder dieser Stufen kann die Hypoglykämie Halt machen und sich zurückbilden. In den schwersten Fällen werden die einzelnen Stadien rasch durchschnitten oder zum Teil übersprungen. Ich kenne auch sehr seltene Fälle in denen das Insulinkoma ohne oder fast ohne prämonitorische Zeichen ganz plötzlich hereinbricht.

Vom neurologischen Gesichtspunkte aus lassen sich mit JOSLYN (Z) WILDER, FALTA (Z) SCINETZ u. a. die klinischen Ausfallerscheinungen in drei Gruppen einteilen in vegetativ sympathische, zentral nervöse und psychische.

GOLDEN, ANGIALL, HINWICH u. a. (Lit. bei HOFF, PORTZL u. STROTZKA) haben andere zum Teil ähnliche Gruppierungen vorgenommen.

Symptome der ersten genannten Gruppe sind Heißhunger, Schwitzen, Kopfschmerzen, Muskelschwäche, Tremor, Puls- und Blutdruckveränderungen, leichte EKG-Anomalien, in seltenen Fällen Parästhesien, Speichelfluß, Zwangswürgen und Harndrang.

In die gleiche Gruppe gehören vielleicht auch die noch viel selteneren Sensationen von Seiten des Olfactorius, des Acusticus und des Vestibularis.

In der zweiten Gruppe werden je nach dem Sitz der Schädigung vier Unterabteilungen unterschieden: striar-thalamische mit Sprachstörungen, Pupillenveränderungen und Gesichtstarre (cortico-spinal), mit epileptischen Anfällen, Lahmungen, Apraxie sowie Blasen- und Mastdarmstörungen und vollkommener motorischer und sensorischer Aphasie thalamische mit A- oder Hyperkinesen, Athetosen, Chorea und Grimassierungen und schließlich Zwischenhirnsymptome mit Temperaturveränderungen, Kollapsen, Bewußtseinsstörungen sowie die besonders seltenen Lahmungen einzelner Gehirnnerven.

Diese zweite Gruppe ist die vielseitigste, aber auch kleinste. Nur die ganz schweren Fälle rechnen zu ihr.

Die dritte Gruppe schließlich umfaßt die psychischen Ausfallerscheinungen. Sie sind so außerordentlich vielgestaltig, daß sie jeder Systematik spotten. Jede Art neurotischer und psychotischer Krankheitsbilder kann hier vorkommen. Bei leichtester Form fehlen Störungen fast in keinem Falle. Oft sind sie allein vorhanden. FLETCHER u. CAMPBELL beschrieben sie zuerst. Später sind sie vor allem von OFFERHEIMER (unter UMBER), WUTH, WILDER, SIGWALD, SAKEL u. a. näher analysiert.

Die ersten Anzeichen der toxischen Insulinhypoglykämie sind unbestimmt und uncharakteristisch. Es handelt sich um eine ganz geringe, aber dem Kranken deutlich bewußte Abweichung von seiner normalen körperlichen und seelischen Situation, oft nur für einige Sekunden und Minuten. Die Kranken können es gewöhnlich nicht recht beschreiben, sondern sagen nur: ihnen wäre so komisch, zumute, aber anders, wie zu Beginn anderer Krankheiten. Diese Angabe genügt um sofort die wirksame Therapie einzuleiten.

In den leichtesten Fällen bleibt es bei diesen merkwürdigen Gefühlen, auch ohne therapeutische Maßnahmen. Im nächsten Stadium setzen dann die genannten vegetativ-sympathischen Störungen ein.

Gewöhnlich wird dann aber bereits die psychische Sphäre tangiert, oft allein. Die Kranken werden plötzlich stumm mitten in der Unterhaltung, hören plötzlich zu essen auf und wissen nicht, was sie machen sollen.

Manche werden teilnahmslos und apathisch und bekommen einen starren Blick wie im ganz leichten petit mal-Anfall. Die Apathie und Hemmung kann so stark

sein daß — wie ich es einmal sah — eine Kranke die vorher genau instruiert war was sie bei abnormen Empfindungen zu tun habe und die Klingel in die Hand gelegt bekam nicht einmal in der Lage war in der beginnenden Hypoglykämie den leichten Druck mit dem Daumen auszuführen. Als die Schwester kurz nachher nach ihr sah war das Bewußtsein bereits stark getrübt. Stets ist ein Erinnerungsdefekt damit verbunden oft sogar retrograd.

Meist überwiegen vor allem bei Frauen die Hemmungen doch kann es auch — wie die folgende Krankengeschichte zeigt — zu schweren Erregungszuständen kommen.

J. H. Mittelschwerer Diabetes Seit zwei Jahren bei 75 g Brot und 200 g Kartoffeln zuckerfrei und im landwirtschaftlichen Betrieb nahezu voll arbeitsfähig. Oktober 1917 nach starker Überanstrengung dreistündige Ohnmacht hinterher erregt. Nach zehntägigem Wohlbefinden interkurrente Magendarmstörung mit häufigem Erbrechen. Vier Tage nach Beginn (November 1917) Funkeinführung in die Klinik in präkomatosem Zustand. Das Insulin soll die ganze letzte Zeit in der verordneten Menge und Art gegeben sein. Auf 40 E Insulin sofortige Festschließung des drohenden Koma dann 60 g Brot 100 g Kartoffeln und 100 g Obst unter Schutz von 70 E Insulin dabei gute Gewichtszunahme. Am 7. November 1917 Erbrechen abends plötzlich Erregung starke Erregung. Will sich nicht anfangen lassen versucht mit der Schwester die ihn berühren will zu tanzen zieht das Hemd aus und vollführt obszöne Handlungen. Reißt sich dann plötzlich los und ist nackt in den Garten wo er nur mit Mühe gepackt werden kann. Auf das Bett zur Traubeninjektion geleitet beginnt er zu beißen und zu kratzen. Blutzucker 0,035%. Ohne das Resultat dieser Bestimmung abzuwarten injiziert von 10 g Traubenzuckerlösung. H. wird daraufhin wieder ruhiger besinnt dann plötzlich stark zu weinen. Nach weiteren 20 min völlig orientiert aber noch etwas deprimiert weiß nichts vom Unfall und gibt auf das bestmögliche an vorher weder Hungergefühl noch Schweißausbruch gehabt zu haben.

Ein Jahr später in der Klinik bei geringer Erhöhung der Insulindosis ganz ähnlicher Anfall.

Dieser Bericht zeigt wie eine schwere Hypoglykämie ganz unter dem Bilde eines schweren delirösen Verwirrungszustandes ablaufen kann wie bei einer schweren hochfieberhaften Infektionskrankheit verlaufen kann. Von Bedeutung ist weiter daß Magendarmstörungen mit Herabsetzung der auf das Insulin zugeschnittenen Nahrungszufuhr die Anfälle auslösen können.

In einem anderen Falle bekam ein mittelschwerer insulinierter Diabetiker einen Tobsuchtsanfall der den zum Konsilium hinzugezogenen Psychiater zum Rat sofortige Einweisung in eine geschlossene Irrenanstalt veranlaßte.

Manche solcher Kranken können in ihren Anfällen so toben daß sie die Wohnungseinrichtungen zertrümmern und ihre Angehörigen verprügeln so daß diese Entmundigung beantragen (HERRING).

Auch kriminelle Handlungen werden manchmal begangen die forensisch von Bedeutung sind. So beschrieben MARY u. LAUBENTHAL (zit. bei HERRING) einen nichtdiabetischen Stirnhirnverletzten der wegen Brandstiftung verurteilt war. Es handelte sich offenbar um einen zentral ausgelösten spontanhypoglykämischen Anfall mit Dämmerzuständen und Amnesie in dem die Tat begangen war. Vorausging eine starke Erregung infolge Streits mit der Ehefrau und eine vague geäußerte Absicht zur Brandstiftung. Die Hypoglykämie beseitigte dann die letzten Hemmungen.

Mein früherer Mitarbeiter HERRING beschrieb sexuelle Belästigungen bis zu Vornuchversuchen. MONYKE Akptomane. Gewöhnlich verlaufen beim gleichen Kranken die Anfälle in der gleichen Weise und haben gewisse Beziehungen zu dem Charakter der Kranken indem Cholерiker z. B. mehr zu Tobsuchtsanfällen neigen als Menschen anderer Temperamente (HERRING).

Gefährlich sind Hypoglykämien auch leichter Art wenn sie die Kranken bei Rad- oder Autofahrten befallen oder wenn es sich um Lokomotiv- und Zugführer oder Weichensteller handelt. Manche Unglücksfälle sind dadurch entstanden (vgl. z. B. URBAN) und es ist selbstverständlich daß insulinbedürftige Eisenbahnfahrer nicht im Außenfahr- oder Streckendienst verwendet werden dürfen.

Tabelle 102 *Differentialdiagnose zwischen Insulinreaktion und Coma diabeticum (nach CONSTANT)*

	Insulinreaktion		Coma diabeticum
	rasch wirkendes Insulin	Depot Insulin	
<b>1 Ursachen</b>			
Nahrungsaufnahme	vermindert oder verspatet nicht selten	vermindert oder verspatet nicht selten	vermehrt
Verdauungsstörung (Erbrechen Durchfall)			häufig als Folge nicht als Ursache
Insulin	zu viel	zu viel	zu wenig evtl. un- wirksames Insulin
Körperliche Tätig- keit	gesteigert	gesteigert	vermindert
Infektionsherde	angeheilt	angeheilt	in Entwicklung
Komplikationen	fehlen meistens	fehlen meistens	häufig
Toleranz	gebessert	gebessert	verschlechtert
Medikamente	Insulinverbrauch hemmend	Insulinverbrauch hemmend	Insulinverbrauch steigernd
<b>2 Anamnese</b>			
Beginn	plötzlich	meist plötzlich	allmählich
Bewußtseinsverlust	rasch innerhalb weniger Minuten	innerhalb Sekunden oder nach Minu- ten geistiger Stumpfheit	allmählich in Stun- den bis Tagen
Erbrechen	selten nur als Ursache	selten auch als Folge	sehr häufig der Ohnmacht vor- ausgehend
Polydipsie	fehlt	fehlt	sehr stark
Appetit	gesteigert	meistens groß	fehlend
Sehkraft	Doppelbilder häufig	Doppelbilder häufig	geschwächt
Bauchschmerzen	selten und dann als Ursache	selten und dann als Ursache	häufige Begleit- erscheinung
Gürtelgefühl Span- nung im Brustkorb	fehlt	fehlt	häufig
Durchfall	selten nur als Ursache	selten nur als Ursache	häufige Begleit- erscheinung
Stimmung	unruhig gereizt	selten apathisch	ausgesprochen apathisch
<b>3 Befunde</b>			
Atmung	normal oder schnarchend unregelmäßig	normal oder schnarchend unregelmäßig	regelmäßig und ver- tiefte (Kussmaul)
Mundgeruch	Aceton fehlend oder schwach	Aceton fehlend oder schwach	Aceton stark
Haut	feucht blaß nor- mal elastisch	feucht blaß nor- mal elastisch	trocken oft gerötet vermindert elastisch
Schweiß	vermehrt	vermehrt	fehlt
Zunge	feucht	feucht	trocken
Pupillen	weit	meistens weit	normal oder eno
Bulbusdruck	normal selten ver- mindert	normal selten ver- mindert	meistens vermindert
Zuckungen	häufig	häufig	fehlen
Zittern	vorhanden	nicht immer vor- handen	fehlt
Muskulatur	rigide	rigide	achill
BABINSKI	häufig beidseits positiv	häufig beidseits positiv	negativ

Tabell 10 (Fortsetzung)

	Insulinreaktion		Coma diabeticum
	subkutan Insulin	Depot Insulin	
Temperatur	subnormal bis normal	subnormal bis normal	subnormal bei In- fektionen Fieber
Blutdruck	normal bis erhöht	normal bis erhöht	abfallend
Harnzucker	keiner oder wenig	keiner oder wenig	viel
Harnacetone	selten vorhanden	selten vorhanden	viel
Acetessigsäure	fehlt höchstens Spuren	fehlt höchstens Spuren	viel
Blutzucker	meist < 60 mg % oder in raschem Abfall begriffen	tief	hoch meist > 400 mg %
Alkalireserve	normal oder leicht erhöht	normal oder leicht erhöht	erniedrigt
Leukocyten	normal	normal	vermehrt
Reaktion auf Kohlen- hydratzufuhr	Besserung meist in wenigen Minuten	Besserung meist in wenigen Minuten	keine Besserung

Die Insulinreaktionen treten beim Altinsulin frühestens nach einer halben spätestens nach 6 Std auf im Durchschnitt nach etwa 2—3 Std bei Verwendung von Depotpräparaten nach etwa 6—8 Std manchmal auch erst nach 20—24 Std nach Mischungsinjektionen nach etwa 4—6 Std

Der schwerste Grad der Insulinvergiftung ist das *Coma hypoglykæmicum*. Gewöhnlich bei den Depotpräparaten fast immer gehen mehr oder weniger deutlich ausgeprägte prämonitorische Symptome voraus, aber es kann in seltenen Fällen das Koma über die Kranken auch ganz plötzlich wie der Blitz aus heiterem Himmel hereinbrechen, so daß sie auf der Straße wie gefallene Bäume hinstürzen.

Die richtige und rechtzeitige Erkennung des *Coma hypoglykæmicum* ist oft von lebensentscheidender Bedeutung für die betroffenen Kranken. Leider hat die Erfahrung gelehrt, daß in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle die falsche Diagnose *Coma diabeticum* gestellt wird. Von der Abgrenzung des echten Komas von anderen komatösen Zuständen war schon bei Besprechung der Klinik des Koma S. 333 die Rede.

Die Differentialdiagnose der hypoglykämischen gegenüber der diabetischen Form bedarf an dieser Stelle aber wegen ihrer Wichtigkeit noch einer eingehenden Behandlung. Dafür ist die obige Tab. 102 von CoNSTANT mit allen zur Beurteilung wichtigen Faktoren getrennt für rasch wirkame und Depotpräparate sehr geeignet.

Diese Tabelle ist so klar vollständig und übersichtlich, daß sich eine Besprechung der einzelnen Symptome erübrigt. Sollte trotz Heranziehung aller dieser differential diagnostischen Daten die Beurteilung noch unklar bleiben, so empfiehlt sich eine intravenöse Injektion von 100—200 cm<sup>3</sup> 20%iger Glucoselösung. Bessert sich dann der Zustand schlagartig, so ist das hypoglykämische Koma mit Sicherheit festgestellt, bessert er sich nicht, so handelt es sich in der Regel um ein Koma anderer Genese. Beim Zuckerkranken meist um ein diabetisches Ausschlaggebend ist immer der Blutzucker.

Die falsche Diagnose hat sehr oft verhängnisvolle Folgen, denn der Arzt, der weiß, daß er im *Coma diabeticum* sofort große Mengen Insulin geben muß, spritzt nun erst recht Insulin und macht die Hypoglykämie noch gefährlicher. Mehrfach habe ich bei unseren Kranken, wenn sie von draußen eingeliefert wurden, solche Kunstfehler beobachtet, aber es gelang bisher stets, sie noch von dem sonst sicher drohenden Tode zu retten.



Auch JOSLYN (Z) hatte in der Klinik nie einen Todesfall. LAWRENCE berichtet über acht Todesfälle. Wohl aber konnten sie im hiesigen Milieu vorkommen wie wir es bei mindestens vier unserer Kranken erlebten. JOSLYN berichtet von 7 derartigen Patienten. SIEGWALD hat aus der Literatur bis 1932 nur 24 solcher traurigen Vorkommnisse zusammengestellt. Selbstverständlich ist das nur ein ganz geringfügiger Bruchteil von allen da die allerwenigsten Gebiete die Psychiater besonders großes Beobachtungsmaterial besitzen auf diesem Gebiet. Die Psychiater (vgl. SAKEL, KASTER u. a.) bei der Insulinschocktherapie der Schizophrenie und anderer psychotischer Zustände da hier um Erfolge zu erzielen mit den Insulinsmengen bis zur Krampfschwelle hinaufgegangen werden muß. Dabei lassen sich hin und wieder Todesfälle anscheinend nicht verhindern zumal wenn der Blutzucker nicht dauernd überwacht und die nötige Therapie nicht mit äußerster Energie durchgeführt wird.

In den Nachkriegsjahren (1945—1948) ist aus mehreren internen deutschen Kliniken über eine Zunahme nicht nur von schweren hypoglykämischen Komata sondern auch von Todesfällen dabei berichtet worden. In der VOLHARDschen Klinik in Frankfurt a. M. betrug nach HOPFER die Zunahme schwerer Hypoglykämien von 1,3% der eingewiesenen Kranken in den Jahren 1935—1941 auf 2,9% der Jahre 1942—1948. Darunter befanden sich 4 Todesfälle.

WENDT u. ARNOLD leistete die damals bestehende Unterernährung diesen traurigen Kranken Zweifellos leistete die damals bestehende Unterernährung diesen traurigen Ausgängen Vorschub. — Auch REINWEIN hat sah drei Todesfälle selbst bei zweckmäßigster Behandlung mit enormen KH-Mengen (300 g und mehr) trotz Blutzuckererhöhung. Es müssen bereits irreversible Schädigungen vorgelegen haben.

Die pathologisch anatomisch gefundenen Veränderungen im Gehirn von hypoglykämisch Gestorbenen sind sehr vielseitig. WOHLWILL, LINDSAY u. MITARB. PALISA u. a. beschrieben hochgradige Ganglienzellendegenerationen im Sinne der NISSLSchen Zellerkrankung. SASS u. ALEXANDER vor allem schwere Gefäßveränderungen mit Stase, Thrombosen, Blutungen und interstitiellem Ödem. FERRERO u. SERVIS bei prolongiertem Komatode Zellveränderungen mit Chromatin- und Kernschwellung bis zur ersten Auflösung und Zellschattenbildung.

Nach LAWRENCE, MEERT u. NEVIN sollen besonders Cortex, Nucleus caudatus und Putamen von solchen Veränderungen betroffen werden.

Die meisten Autoren führen diese schweren Veränderungen auf Anoxie zurück, was wohl das wahrscheinlichste ist. WOHLWILL denkt mehr an eine Alkalose. SCHMID an eine schwere sekundäre Schädigung durch Adrenalinüberproduktion infolge Insulinwirkung. Daß eine solche eine gewisse Rolle spielt ist wohl sehr wahrscheinlich wenn auch bisher noch nicht sicher bewiesen da die Adrenalinbestimmungen im Blut noch sehr ungenau sind. Die leichteren vegetativen Störungen wie Zittern, Schwitzen, Tachykardie konnten darauf hinweisen. Auch die protrahierten manchmal nur angedeuteten Erscheinungen bei Verwendung von Depotpräparaten lassen sich zwanglos durch die Annahme erklären daß die Notfallsreaktion über die Nebennieren (CANNON) in diesen Fällen nicht plötzlich sondern erst allmählich einsetzt und der Organismus Zeit hat sich bis zu einem gewissen Grad anzupassen. Ob auch die Nebennierenrinde in dem Symptomenkomplex eine Rolle spielt ist möglich aber nicht sehr wahrscheinlich.

Klare gesetzmäßige Beziehungen zwischen Insulinsmengen und Auftreten einer Hypoglykämie bestehen nicht weil die Reaktionsfähigkeit und Reaktionszeit des Organismus die entscheidende Bedeutung spielt und diese ungeheuer verschieden ist. Gefährdet sind vor allem vasomotorisch und vegetativ labile Kranke besonders Kinder und Frauen ferner solche mit Typus inversus der

Blutzuckerkurven d. h. hohen Morgen- und niedrigen Abendwerten auch ohne Insulin. Wie oft haben wir nachmittags schon nach 20—30 E Aktinsulin bei Stichprobenuntersuchungen 0 100—0 0 Blutzucker vereinzelt sogar schon nach 15 F Blutzuckerabstürze von 240 auf 42 mg beobachtet. Besonders gefährlich können sich absichtliche oder versehentliche Steigerungen der Insulinmenge auswirken. So fand ich einmal einen Schwerzuckerkranken der einige Monate vorher in der Klinik eingestellt war zu Hause pullos im hypoglykämischen Koma weil er sich statt 30 F 60 E hatte injiziert. Ein vegetativ labiler junger Herr beobachtete bei einer anderen Kranken einen vegetativen labilen Zustand. Er hatte einen schweren Insulinschock weil sie statt 15 E aus Versehen 30 E injiziert hatte. Etwa 200 g Kohle die noch oral aufgenommen werden konnten waren nötig um diesen bedrohlichen Zustand zu beseitigen. Andere Kranke können 100 und mehr Einheiten ohne hypoglykämische Erscheinungen vertragen.

In der psychiatrischen Literatur finden sich Angaben daß viele hunderte sogar tausend Einheiten nötig waren um den psychischen Schock zu erzeugen. Im allgemeinen aber wächst die Hypoglykämiegefahr mit der Höhe der Insulin-dosis. Dennoch sollte man ohne vorhandenes Coma diabeticum als Pegel überall in Einzelfällen läßt sich das Verhalten nur an der Hand der Blutzucker-tageskurven beurteilen. In der allgemeinen ärztlichen Praxis sollte man immer unter 40—60 E bleiben sofern nicht vorher eine intensive Einstellung ein anderes Ergebnis hatte.

Es ist aber nicht nur immer die Einzeldosis schuld sondern bei Notwendigkeit von mehreren der unrichtige Abstand sowohl zur Nahrungsaufnahme wie zur folgenden Injektion.

So trat bei einer Kranken einer 43jährigen Oberlehrerin ein typisches hypoglykämisches Koma lediglich dadurch ein daß sie die in der Klinik genau ein-gestellt und sehr genau eingehalten war am 1. September 2 Std später aufstand wie sonst so daß ihr Ruhestück und Mittagessen mit den entsprechenden Insulindosen (je 40 E) nur noch durch einen Abstand von 3 Std getrennt waren. So wurde der noch durch die erste Injektion abklingende Blutzucker durch eine weitere noch tiefer gedrückt und 4 Std später setzte das hypoglykämische Koma ein. Auch diese Kranke wurde mit der Diagnose eines echten Coma diabeticum dasu schon einmal — etwa ein Vierteljahr vorher — in der Klinik überstanden hatte. Ich Arzt ergriffen. Die gleichen Wiederholte sich bei ihr aus anderen Gründen noch zweimal. Jedesmal konnte das Koma mit relativ kleinen Zuckereinjektionen be-seitigt werden.

Noch häufiger kommt es zur Hypoglykämie wenn zwar die richtigen Mengen Insulin injiziert werden aber die Aufnahme der darauf genau eingestellten Kohle der folgenden Mahlzeit verabschiedet reduziert oder ganz fortgelassen wird. Ähnlich kann sich natürlich auch Erbrechen und heftiger Durchfall auswirken weil die notwendigen Kohlen Mengen zwar aufgenommen wurden aber nicht genügend zur Resorption gelangten.

In der Therapie der Hypoglykämie steht nun überall die Prophylaxe an erster Stelle. Jeder Kranke der Insulin spritzt muß auf die Gefahren dieser Behandlung aufmerksam gemacht und zur größten Gewissenhaftigkeit hinsichtlich der richtigen Aufnahmen von Insulin und Kohle und der richtigen zeitlichen Abstände erzogen werden. Er soll immer einige Stücke Zucker bei sich führen. Er und seine Umgebung müssen auch über die leichtesten Symptome unterrichtet sein damit sofort die wirksame Therapie einleiten kann. Theoretisch ist das alles klar aber leider sieht — wie einige geschilderte Beispiele zeigten — die Praxis manchmal anders aus. Da selbst der gewissenhafteste Kranke ohne Verschuldung in eine Hypoglykämie

und ihren Schulen KATZCH BERTRAM u. a. Ihr Sinn ist daß mit der Steigerung der Insulinproduktion vermehrt die Antagonisten in Tätigkeit treten worunter speziell die vermehrte Produktion von kontrinsular wirkenden Inkreten von Hypophyse und Nebenniere verstanden wird.

Der Ausdruck Gegenregulation ist wenig glücklich gewählt denn man fragt sich unwillkürlich wer reguliert wen und was ist das Ziel denn Regulation bedeutet gerichtete Funktionen Will der Organismus durch Steigerung der kontrinsularen Faktoren den Schädigungen durch das Insulin entgegenwirken! Es ist das möglich aber wir wissen es vorläufig nicht Wir kennen auch vorläufig die in Betracht kommenden Faktoren nicht so daß es besser ist von kontrinsularer Einwirkung statt von einer Gegenregulation zu sprechen Experimentell ist das Problem durchaus lösbar da sich sowohl eine Überfunktion der Hypophyse wie der Nebenniere nachweisen läßt.

Unter welchen Umständen tritt nun beim Zuckerkranken eine Insulinresistenz ein die natürlich nur bei Verwendung tadelloser Präparate festgestellt werden kann.

Es lassen sich die folgende Gruppen unterscheiden von denen die meisten Komplikationen der Grundkrankheit bedeuten.

- 1 Gruppe die konstitutionelle Insulinresistenz das Analogon zu der gleichen beschriebenen Reaktionsweise beim Nichtdiabetiker
- 2 Das Coma diabeticum
- 3 Vermehrte Bildung kontrinsular wirkender Inkrete
- 4 Infektionen jeder Art
- 5 Komplikationen mit Leberkrankheiten insbesondere Cirrhose
- 6 Destruktive Pankreasprozesse
- 7 Allergische Reaktionen
- 8 Andere Ursachen

Die 1 Gruppe ist zweifellos die interessanteste Für sie gelten die gleichen Erwägungen wie für die konstitutionelle Resistenz bei Normalen.

Es ist mir sehr wahrscheinlich daß dieser konstitutionelle Faktor auch bei manchen anderen Gruppen eine Rolle spielt Charakteristisch für die 1 Gruppe ist daß die Insulinresistenz eine dauernde ist wenn auch das Ausmaß erheblich schwanken kann.

Die 2 Gruppe betrifft das Coma diabeticum das in seiner ausgebildeten Form stets zu einer Insulinresistenz führt Wie groß diese sein kann zeigen die enormen Zahlen (bis 56000 E (S 772) HAMPTON MULHOLLAND u. Mitrib berichteten kürzlich über 21750 E in 16 Std die nötig waren um hier noch Kranke zu retten) Hier stehen wir vor einem völligen Rätsel Natürlich hat es nicht an Theorien zur Erklärung gefehlt Ich verweise auf die Darstellung und die Auseinandersetzungen bei BOLLER (7) (S 377) Befriedigen tut keine.

Ich denke ähnlich wie STEFF u. SAUER am meisten an Auswirkungen der schweren Säurevergiftung welche die Permeabilität der Zellen so schädigt daß nur sehr hohe Konzentrationen von Insulin in der Umgebung ausreichen.

trifft kleiner Mengen in die Zellen ermöglichen.

Möglich ist auch daß das Insulin nur in sehr großen Mengen zur Auswirkung kommen kann. Leider sind wir aber gerade über den Fermentmechanismus in der Zelle schon beim Gesunden erst recht beim Diabetiker noch unzureichend orientiert. Nur für die Leber liegen dank den Untersuchungen von COAT und seinen Schülern gewisse Ansätze vor.

Die Insulinresistenz beim Coma ist immer eine vorübergehende Erscheinung die mit der Beseitigung dieses Zustandes ganz oder weitgehend verschwindet.

Über die 3 Gruppe die Resisten bei Kombinationen mit innersekretorischen Erkrankungen sind wir noch relativ am besten orientiert da hier faßbare wohl charakterisierte Krankheiten vorliegen

Die daran beteiligten Inkretdrüsen sind dadurch gekennzeichnet daß sie kontrainsular wirkende Stoffe produzieren und zwar in abnorm großer Menge Dadurch kommt es zu einer vermehrten Belastung des Pankreas das dadurch zu einer wesentlich gesteigerten Insulinproduktion gezwungen wird

In erster Linie ist hier die Schilddrüse mit ihren Überfunktionszuständen besonders der Voll Basedow zu nennen der von allen Inkretdrüsen am häufigsten Insulinresistenz macht Der Hyperthyreoidismus führt nach JOSLIN u. LAHEY in 24—39% zu Glykosurie und nach JOHN in 0,5—8,5% zu permanentem DM Fast immer ist hier der Insulinbedarf erheblich gegenüber dem primären Pankreasdiabetes gesteigert und es kommt manchmal zur ausgesprochenen permanenten Resistenz die dann durch erfolgreiche Thyreoektomie beseitigt werden kann

Ganz ähnlich liegen die Dinge bei den Überfunktionszuständen der Hypophyse die gleichfalls zu sehr stark kontrainsular wirkenden Substanzen das diabetogene Prinzip von HOUSSAY und das ACTH produziert Die beiden Überfunktionskrankheiten dieser Inkretdrüse die Akromegalie und der Morbus Cushing führen in 2—40% bzw. 20% zur Glykosurie in 9—17% bzw. 26—33% zu einem permanenten Diabetes mit oft enormem Insulinbedarf der bei Entfernung der Hypophyse oder ihrer erfolgreichen Bestrahlung sinkt oder überhaupt fortfällt wie klinische Beobachtungen von BALFOUR u. SPRAGUE OBERDISSE u. a. gezeigt haben

In die e hypophysäre Gruppe gehört wahrscheinlich auch die eigenartige Diabetikerin A Sch deren Krankengeschichte früher S. 684 kurz erwähnt und später von OBERDISSE ausführlich mitgeteilt wurde [vgl. S. 186 meines Hdb. Artikels (Z)] Hier bestand zeitweise eine Resistenz von hunderten von Einheiten Insulin auch ohne Koma Es gelang uns damals auf keine Weise weder durch Hypophysenbestrahlung noch durch Thymuszerstrahlung noch durch Fiebertherapie die Persistenz zu beseitigen oder wenigstens herabzusetzen Andere vor allem BALFOUR u. SPRAGUE haben bei hypophysärer Genese der Insulinresistenz mit der Iontgentiefenbestrahlung günstigere Erfahrungen gemacht zumal wenn es sich um Tumoren handelt Die Hypophyse ist sehr empfindlich gegen Röntgenbestrahlung so daß die Dosierung nicht ganz einfach ist Wird sie zu hoch genommen so kann es zu einer Totalzerstörung der Hypophyse kommen wie OBERDISSE es bei 2 auswärts bestrahlten und dann von TOLLEY operierten Kranken sah

Trotz eigener Mißerfolge möchte ich doch bei einer gesicherten oder höchst wahrscheinlich hypophysären Insulinresistenz zu einer vorsichtigen aber doch genügend wirksamen Iontgentiefenbestrahlung der Hypophyse enggedungen raten

Auch die Nebennieren enthalten kontrainsulare Hormone Das gilt nicht nur für das MZ und das von ihm gebildete Adrenalin bzw. Noradrenalin sondern wie wir durch amerikanische Autoren vor allem von KENDALL u. HENCH wissen auch für die Rinde insbesondere für das Cortison Durch Injektion großer Mengen dieses Steroids vermochten VALE u. Mitarb. einen echten adrenalen Steroiddiabetes zu erzeugen Diesen ähnlichen Tendant dazu beschrieben SPRAGUE u. Mitarb. aus der Mayo Klinik In diesem Falle handelt es sich nicht um einen Tumor sondern um eine starke Hypertriephie und Hyperplasie der Rinde

Alle diese Nebennierentumoren gehen mit einem mehr oder weniger hohen Insulinbedarf einher der erheblich oder vollständig absinkt wenn es gelingt die Tumoren oder Hyperplasien zu beseitigen Sind die Inselveränderungen noch reversibel so kann der Diabetes sogar vollständig beseitigt werden Größere Erfahrungen über die Ergebnisse der Iontgentherapie der Nebennieren bei adrenaler

# Die Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels

Insulinresistenz liegen bisher in W nicht vor. Bei nachgewiesenen Tumoren dürfte wohl in der Regel die Operation den Vorzug verdienen.

Die 4. Gruppe umfaßt die Komplikationen mit schweren akuten und chronischen Infekten. Diese dürfte wohl die größte sein.

Zu den ersteren gehören vor allem die Sepsis, die Pneumonie und das Erysipel. Zu der letzteren die Tuberkulose. Immer sind es nur Einzelfälle, die so deletär reagieren.

Die folgende Krankengeschichte und Tab. 103 geben ein Beispiel für einen Fall von Sepsis.

Tabella 103 Absolut refraktäres Verhalten gegen Insulin bei Sepsis

Datum	Kost		Calorien	Zuckerassche dung (cm Hara)	Aceton	Blutzucker	Insulinalgaben E	Höchste Temperaturen (°C)
	Kohlenhydrate g	animal. Eiweiß						
		2 Eier	1380	37,2 g (1300 cm <sup>3</sup> )	Spur	0,35	130	39,0
21 Juli	70 (hauptsächl. Milch)	0	700	Urin unvollständig 12-8 g (3100 cm <sup>3</sup> )	+	—	100	40,1
22	26,5	3	1400	48,2 g (1300 cm <sup>3</sup> )	—	0,467	100	39,3
23	85,7	5	1600	0,4 g (1000 cm <sup>3</sup> )	—	—	150	39,5
24	127,1 (hauptsächl. Milch)	4	1590	96,6 g (3300 cm <sup>3</sup> )	—	—	180	40,1
25	72,7	2	1480	64,4 g	—	0,696	140	40,0
26	49,9	3	1410					
27	63,6							

46-jähriger Kaufmann A. Sch. z. W. Seit 1911 zuckerkrank. Verschiedene Kuren, jedoch keine sorgfältige Diät. Seit Ende Juni fast täglich heftigste Schüttelfröste. Vom 8. bis 31. Juli 1916 in und Frösteln. Seit Ende Juni fast täglich heftigste Schüttelfröste. Vom 8. bis 31. Juli 1916 in der Klinik. Dauernd stark remittierendes Fieber, meist bis 40°. Gewöhnlich mit Schüttelfrost. Im Blut hamolytische Abscesses. Sofortige Operation (faul große Abscesshöhle rechts hinten in Höhe der achten Rippe) einige Stunden später Exitus.

Bei der Sektion mehrfache Abscesses in der Leber, großer subphrenischer Abscess rechts, große septische Milz, dilatiertes schwaches Herz, Hypoplasie des Pankreas.

Trotz 100—180 E von Insulin täglich stieg bei hohen axillären Temperaturen von 39—40,2°C die Glykosurie im Laufe von einer Woche von 37,2 g auf 96,6 g und der Blutzucker von 235 auf 596 mg. Auch 100 E auf einmal injiziert ließen in den nächsten Stunden bei fortwährender Kontrolle keinen Einfluß auf den Blutzucker erkennen. Auch größere Insulinmengen hatten kaum ein anderes Resultat gehabt. Dabei bestand kein Koma. Leider überstand der Kranke die Operation des subphrenischen Abscesses nicht.

Überblickt man die skizzierten Nebenwirkungen und Gefahren des Insulins, so wiegen sie als Ganzes genommen doch enorm leicht gegenüber den ungeheuren Vorteilen dieser Therapie. Fast immer lassen sie sich durch sorgfältige Innehaltung der ärztlichen Vorschriften vermeiden. Nur in einem kleinen Bruchteil der Fälle treten sie auf, aber auch da können sie durch einfache Maßnahmen sofort unschädlich gemacht werden und fast immer gelingt es, sie auf die Dauer fernzuhalten. Nichts wäre falscher als Insulinfurcht oder Irreverden an den ungeheuren Segnungen dieser eminent wirksamen kausalen Therapie.

Daß selbst eine schwerste hämolytische Streptokokkensepsis nicht notwendig zu einer schweren Insulinresistenz führt zeigt eine andere Beobachtung bei einem Diabetiker der im Koma in der Klinik eingeliefert wurde. Er konnte mit relativ niedrigen Insulindosen (etwa 250 E) nicht nur aus dem Koma gerettet sondern sogar in 3 Tagen zucker- und acidosefrei gemacht werden trotzdem die Sepsis in voller Stärke weiterbestand und eine Woche später zum Tode führte. Die Sektion ergab eine Durchziehung fast des ganzen Körpers inkl. der Muskulatur mit zahllosen Abszessen bis zu Apfelgröße. Warum verhalten sich diese beiden schwersten Sepsisfälle von denen der zweite sogar der schwerere war in der Reaktion auf Insulin so gegensätzlich? Eine Antwort auf diese Frage müssen wir vorläufig schuldig bleiben.

Sicher aber ist wohl daß wenn es bei schweren akuten Infektionen zu einer totalen Insulinresistenz kommt die Kranken verloren sind. Ich habe jedenfalls niemals einen durchkommen sehen und finde auch in der Literatur nichts darüber. Es scheint mir aber möglich daß die moderne Chemotherapie noch den einen oder anderen Kranken retten kann wenn sie noch rechtzeitig und genügend lange in massiver Form einsetzt.

Auffallend selten scheint eine Insulinresistenz bei Typhus abdominalis der auch sonst nur selten den Diabetiker verbleicht vorzuliegen. Ich erinnere mich weder aus eigener Erfahrung noch aus der Literatur eines derartigen Falles.

Relativ sehr selten gegenüber den akuten Infektionskrankheiten ist auch eine Insulinresistenz bei der Tuberkulose wenn auch hier wie das Beispiel auf S. 606 zeigt der Insulinbedarf außerordentlich schwanken kann.

Nur einmal sah ich ein vorübergehend refraktes Verhalten aber es handelte sich dabei um ein Koma aus dem der Kranke schließlich mit 3.000 E doch noch gerettet werden konnte (siehe S. 771).

Wo kommt die Insulinresistenz bei Infektionen her? Auch hier gibt es eine Fülle von Theorien und Hypothesen.

Am nächsten liegt zweifellos der Gedanke daß bei dem Zustandekommen der Erreger mit seinen Toxinen eine maßgebende Rolle spielt und zwar nicht nur durch Schädigung der Inselzellen sondern auch infolge vermehrter Zerstörung des Insulins selbst durch tryptische oder autolytische Fermente. Das war die Annahme von MANKOWSKI u. POSEWITZ. Sie fanden daß 1 cm<sup>3</sup> Eiter in 10 Std. 500 E Insulin zu zerstören vermag. Auch beim Kaninchen läßt sich durch Trypsininjektion die Insulinwirkung erheblich abschwächen (TORIN zit. bei ROSEWITZ).

Diese Theorie erscheint zunächst bestechend aber sie erklärt nicht warum der Eiter im Peazenglas zwar immer diesen destruktiven Effekt hat dagegen der eiter produzierende Organismus nicht notwendig resistent zu werden braucht wie die oben mitgeteilte Beobachtung einer allerschwersten Sepsis zeigt. Dazu kommt daß schon normales Gewebe in vitro Insulin zerstören kann (SCHMIDT u. SAATCHIAN LEHMANN u. SCHLOSBERG [Lit. bei BRUCH]) und eben so wie Blut die Insulinwirkung hemmt JOSLYN u. Mitarb. u. denken an einfache Infektionswirkungen nicht nur auf den Insulinapparat im Sinne einer Lähmung sondern auch auf die kontraintularen Inkretdrüsen wie Hypophyse Nebennieren und Thyroidea im Sinne einer Freisetzung und vermehrten diabetogenen Produktion. LABBÉ RATHERY u. FROMENT KÉPNER u. a. stellen dabei die Hypophyse in den Vordergrund.

Auch diese Theorien scheinen mir nicht befriedigend da so große Kontrainstuläre Effekte nicht einmal bei größten hormonal hoch aktiven Tumoren der genannten Inkretdrüsen gefunden werden. Auch ist bisher eine Überproduktion der spezifischen Inkrete bei der infektiös bedingten Insulinresistenz noch nicht

# Die Krankheiten des Kohlenhydratstoffwechsels

nachgewiesen worden da bisher zuverlässige Methoden meines Wissens fehlen LERMAN u IOWELL führen die Insulinresistenz auf eine Antikörperbildung gegenüber dem Insulin zurück LERMAN fand bei 6 Kranken im Blute Praecipitate gegen Insulin die auch passiv sich übertragen ließen und bei Tieren gleichfalls eine Insulinresistenz auslösten Mit dem Verschwinden der Resistenz verschwanden auch die Antikörper Auch LOWELL stellte solche allergisch wirkende Antikörper bei einem Patienten von JOSLYN [zit bei MARBLE WHITE in Treatment of Diabetes mell (Z) S 331] mit starker Insulinresistenz fest Er konnte sie in 2 Stoffe teilen von denen der eine koktobil das Insulin neutralisiert und verschwindet der andere koktobil stabil die Allergie auslösen soll

Line Bestätigung dieser wichtigen Untersuchungen an einem größeren Kranken gute steht meines Wissens bisher noch aus

Ein weitere Theorie stammt von VIRSKY u MITROB die sich eingehend mit der Zerstörung des Insulins im Organismus befaßt haben Sie stellten fest daß Insulin und zwar sowohl endogenes wie exogenes fast quantitativ und sehr rasch im Organismus abgebaut wird Normalerweise erscheinen im Harn täglich nur 0.04—0.16 E Ähnlich niedrig sind auch die Zahlen beim Diabetiker (0.03—0.07 E) Selbst nach Injektion von 400 E zur Schockerzeugung wurden nur 0.59 E in 24 Std im Urin wiedergefunden Als Ursache dieser raschen und fast voll tödlichen Zerstörung postulieren VIRSKY u BROTHMAN ein besonderes Ferment bzw Fermentsystem das sie Insulinase nennen und in den verschiedensten Organen vor allem in der Leber feststellen konnten ohne es bisher konzentriert gewinnen zu können Sie nehmen an daß bei der Insulinresistenz eine Steigerung der Insulinmenge oder Wirkung eine maßgebende Rolle spielt ohne es bisher allerdings beweisen zu können Neuerdings stellten sie fest daß antidiabetisch wirkende Sulfonamide (z B BZ 55) Insulinsehemmend wirken (1936) Auch in dieser Richtung sind die Untersuchungen vorläufig noch durchaus im Fluß STEIGERWALD u SPIGLMAN wiesen kürzlich (1936) mit einer Kombination von Hamagglutinationstest und eines speziellen Coombsstest in mehreren Fällen von Insulinresistenz Insulinantikörper nach Wahrscheinlich sind es insulininaktive Pflanzeneiweiße die zur Fraktion der  $\gamma$  Globuline gehören (COV u LOVELL 1935)

Hinsichtlich weiterer Theorien die sich nicht nur auf die Infektinsulinresistenz beziehen sei auf die neuen Darstellungen von BOLLER (Z) und BRUCH (Z) verwiesen Wenn wir ehrlich sind so müssen wir feststellen daß gewisse Ansätze zur Aufklärung vorhanden sind daß aber das Wesen und der Mechanismus der Insulinresistenz noch in tiefes Dunkel gehüllt ist

Zur Illustration dieser einzigartigen Beobachtung bei einer Kranken meiner diene folgende anscheinend einzigartige Beobachtung bei einer Kranken meiner Beobachtung die zwar nicht eine ausgesprochene Resistenz aber doch immerhin einen sehr hohen Insulinbedarf (80—90 E) hatte

Beim Tode 64j Frau M Schum Von 1931—1938 ambulant und periodisch stationär in der Klinik behandelt Beginn des D m 1931 Herbst 1931 bei 100 g Kh ohne Insulin zuckerfrei aber leicht hyperglykämisch (0.15—0.1 %) 1932 gleicher Effekt nur mit 80 Fmheiten Insulin erreichbar 1937 selbst mit 90 E bei 100g Kh noch mäßige Glykämie (bis maximal 70 ) und Hyperglykämie von 200mg % Bei der letzten Aufnahme am 18.2.38 selbst bei nur 50 E Kh mit 60—80 F noch Zuckermengen bis zu 30g und Blutzucker über 200mg % daß keine Acidose vom 1.3—10.3.1938 hoch fieberhafte Bronchopneumonie mit Pleuritis Dabei schlafrichtige Besserung der Stoffwechsellage daß zwei Monate später bei 100—150 Kh der Kh Stoffwechsel auch ohne Insulin wieder kompensiert war In der Folgezeit entwickelte sich wohl größtenteils unabhängig von der Zuckerkrankheit eine zunehmende Arteriosklerose mit Nierenbeteiligung die schließlich im Juni 1938 zu einer Niereninsuffizienz mit 199mg % I est % und einem Koma uraemicum führte das durch eine marantische Parotitis ausbrach wurde und tödlich endete

*Autopsisch* (Pathol. Institut Würzburg) Pankr. u. irrhore Adipositas Parotitis broncho-pneumonische Herde im r. Unterlappen spt. ch. Milz. Arteriosklerose Nephritis. Alte Cholecystitis mit Steinen. Stauung Leber.

*Histologisch* Im Pankreas stark Bandgewebe Vermehrung sowohl in einzelnen großen um die Gangsysteme herum gelegenen Zonen als auch vor allem zwischen dem Pankreasparenchym. Im Bindegewebe Linsenzellen hvarne und vereinzelte eosinophil Leukocyten entzündlich entstandene Pankreasirrhose. In d. Niere u. Niere u. Niere streifenförmige Entzündungsherde und Abszesse.

Leider wurde es unterlassen auch die and. r. n. Inkretdru. en mikroskopisch zu untersuchen.

Es ergibt sich also bei dieser Kranken die paradoxe Situation, daß eine aus unbekannter Ursache hervorgerufene Insulinresistenz gerade durch den Prozeß beseitigt wird, der sie sonst häufig hervorruft.

Diese ungewöhnliche Beobachtung veranlaßte mich auch in anderen Fällen von Insulinresistenz (der sehr hohem Insulinbedarf den Versuch zu machen durch eine Fiebertherapie ihn herabzusetzen, aber es ist mir dies nicht gelungen.

Die allein wirksame Therapie bei der infektiös bedingten Insulinresistenz ist die Bekämpfung der Infektion mit den modernen chemischen und antibiotischen Therapeutica. Gelingt dies so wird dadurch meist auch die Insistenz beseitigt.

Die beiden nachten Gruppen 5 und 6 umfassen Komplikationen mit Leberaffektionen und destruktiven Pankreaserkrankungen.

Unter den Leberkrankheiten sind es merkwürdigerweise nicht die akuten Entzündungen wie die Hepatitis in ihren verschiedenen Formen, die meist den Insulinbedarf gar nicht oder nur wenig verändern (vgl. z. B. MEFLINGHOFF u. DLEVSING) sondern vor allem die Hamochromatose und andere Cirrhosen. JOSLIN u. Mitarb. ALLAN u. CONSTAN (7) BOHLAN u. a. haben besonders bei Hamochromatose enorme Insulinresistenzen bis 1600 F/Tag und mehr beschrieben. Sie zu erklären ist bisher nicht einmal ein ernster Versuch unternommen. Am nächsten liegt natürlich der Gedanke an schwere Störungen im Kohlenhydratfermentmechanismus der Leber, zumal der Diabetes fast immer die zweite Krankheit ist. Sicher ist nur, daß meist mit den gewöhnlichen Proben feststellbare Leberfunktionsstörungen fast nie fehlen.

Auch eine vermehrte Insulinzerstörung kommt in Betracht, aber auch sie ist bisher nicht nachgewiesen worden. Die Behandlung der Hamochromatose ist denkbar unbefriedigend, da sie auf keine Therapie reagiert und immer die Tendenz zum Fortschreiten zeigt.

Ähnlich liegen die Dinge bei den destruktiven Pankreaserkrankungen, aber auch hier ist wieder nur ein sehr kleiner Teil der Fälle betroffen. Zu dieser Gruppe gehören auch Pancreassteinkranke.

In der 7. Gruppe sind allergische Reaktionen als Ursache einer Insulinresistenz zusammengefaßt. Sie können sowohl durch die sonst üblichen Faktoren wie auch das Insulin selbst ausgelöst werden. Meist ist nur die Haut von der Anaphylaxie betroffen in Gestalt von universeller Urticaria, ganz vereinzelt aber handelt es sich auch um allergische Zustände innerer Organe wie schwere Asthmanfälle. So sind ancheinend außerordentlich seltene Vorkommnisse, so daß nicht einmal JOSLIN u. Mitarb. in ihrem ungeheuren Krankengut sie beobachten konnten. Sie erwähnen einzelne Fälle in der Literatur von CLAFERG SOMOGYI u. TALCHER KARR u. Mitarb. LUDY HART u. VICEAS sowie SHEPARD Cable u. WITHROW (11) bei JOSLIN u. Mitarb. (7) S. 33 u. 46. Der Insulinbedarf stieg in den schwersten Fällen bis fast auf 1000 F. täglich. Diese hohen Mengen dürfen auch dann nicht abgesetzt werden, wenn die Ursache der Resistenz das Insulin selbst ist. MARTIN weist darauf hin, daß sogar Todesfälle vorgekommen sind, wenn dies geschah. Bezüglich der Behandlung der Insulinallergie sei auf S. 788 verwiesen.



Sie gestaltet sich allerdings bei Kombination von Allergie mit Persistenz einer an sich sehr paradoxen Situation meist sehr viel schwieriger als ohne diese Komplikation. Am zweckmäßigsten ist die sofortige Umschaltung auf ein mehrfach umkristallisiertes Insulinpräparat nach JORPES in zunächst gleichen Mengen. Da mit dem Verschwinden der Allergie die Resistenz gewöhnlich sehr rasch zurückgeht, müssen dann unter sorgfältiger Blutzuckerkontrolle auch die Insulinmengen sehr rasch abgebaut werden, um schwere Hypoglykämien zu verhindern. Die allgemeine Behandlung der Allergie mit Desensibilisierung und Antihistaminika ist die gleiche wie sonst (S. 790).

Die 1. Gruppe betrifft andere, bisher nicht genannte Ursachen einer Insulinresistenz. Dazu gehört die Insulinresistenz im Gefolge von schweren Herz- und Gefäßleiden, wofür die auf S. 790 mitgeteilte Krankengeschichte von FEINWEIN ein Beispiel bietet. In anderen Fällen ist die Genese völlig unklar. Man könnte geneigt sein, einen Teil dieser Kranken der 1. konstitutionellen Gruppe zuzuweisen. Gegen die Berechtigung dazu spricht aber die Tatsache, daß die Insulinresistenz sehr oft genau so rätselhaft wie sie kam, auch ohne irgendwelche Maßnahmen wieder verschwindet, während in der 1. Gruppe die pathologische Reaktion ein für immer wieder reproduzierbarer Dauerzustand ist.

In manchen ganz unklaren Fällen konnte man geneigt sein, an eine Glucagonwirkung zu denken (S. 558). MURLIN u. BÜRGER haben diesen hyperglykämischen Stoff in fast allen Handelsinsulinen mit Ausnahme des Insulins Novo entdeckt. Wir wissen auch heute vor allem dank der Arbeit von BURGER, ZIMMERMANN u. Mitarb., SUTHERLAND u. DOVE, GAEDE u. a. (Lit. bei BURGER), daß dieser auch chemisch schon gut charakterisierte Stoff von den  $\alpha$ -Zellen des Inselsystems produziert wird und zwar anscheinend auch dann, wenn die Insulinsekretion der  $\beta$ -Zellen schon weitgehend gelitten hat. Es wäre daher theoretisch denkbar, daß in seltenen Fällen eine starke Überproduktion von Glucagon vorhanden ist und dadurch das Insulin in seiner Wirkung bis zur Persistenz paralysiert (vgl. dazu J. G. ALIVANTOS u. McCULLAGH (1956)).

Leider aber wissen wir vorläufig noch sehr wenig über die quantitativen Verhältnisse der Glucagonproduktion unter normalen und pathologischen Verhältnissen und ihre Bedeutung für die Regulation des Blutzuckers.

Die Prognose der Insulinresistenz ist dubios und hängt im wesentlichen davon ab, ob es gelingt, die ihr zugrundeliegenden Störungen zu beseitigen. In den von SMOLO (1948) zusammengestellten 54 Fällen betrug die Mortalität 41%. In 9% war sie auf den D.M. selbst oder auf ein Koma zurückzuführen, und SMOLO fügt mit Recht hinzu, daß der traurige Ausgang in diesen Fällen wahrscheinlich vermeidbar gewesen wäre. 17 Kranke (= 32%) starben nicht an ihrem Diabetes, sondern an den Resistenz auslösenden Komplikationen. 18 Kranke (= 33%) kamen mit dem Leben davon, daß es gelang, die Ursachen zu beseitigen. In 2 Fällen wurde die Insulinresistenz geringer, in einem bestand sie in ziemlich unverminderter Stärke weiter. Bei 7 Kranken war das weitere Schicksal unbekannt. Es ist wohl mit Sicherheit anzunehmen, daß diese recht ungünstigen Zahlen, die zum großen Teil aus älterer Zeit stammen, in Zukunft erheblich absinken werden.

Die Mortalität des Komas hat sich so wesentlich gebessert, daß sie in den Händen von JOSLIN u. Mitarb. fast auf 0% abgesunken ist. Bei der contra insulin bedingten endokrinen Form gelingt es im zunehmenden Maße, die Tumoren von Hypophyse und Nebennieren sowie die Überfunktionszustände der Schilddrüse zu beseitigen. Bei den schweren Infektionskrankheiten hat die moderne Chemotherapie mit Sulfonamiden, Penicillin, Chloromycin, Terramycin usw. die Prognose so grundlegend verbessert, daß auch hier die Todesfälle sehr zurückgefallen. Auch der Anaphylaxie können wir heute Herr werden.

So bleibt nur eine kleine Gruppe schwerster chronischer Lebererkrankungen vor allem die Hamochromatose der wir auf die Dauer machtlos gegenüberstehen. Sie ist aber sehr selten bei Diabetikern in dem großen Krankengut von JOSLIN u. Mitarb. waren es nur etwa 1%<sup>00</sup>. Da wir hinsichtlich der Ursache dieses auch sonst sehr seltenen Leidens noch völlig im Dunkeln tappen werden wir diese Todesfälle bis auf weiteres kaum verhindern können.

Auch von der diätetischen Seite hat man versucht die Insulinresistenz zu bekämpfen. FALTA empfahl durch starke Unterernährung den Insulinbedarf erheblich herabzusetzen. Es gelingt dies auch in vielen Fällen besonders bei Fettleibigen doch ist da eine gewisse Vorsicht vor allem bei alten Leuten geboten wie gerade Beobachtungen von FALTA zeigen.

Bei einer kontrainsular endokrin bedingten Insulinresistenz ist von FALTA und seiner Schule KATSCH u. eine sogenannte Gegenregulationsbehandlung empfohlen worden die in einer eiweiß- und kohlenhydratreichen und extrem fettarmen Diät besteht. Es ist kein Zweifel daß diese bei Fettsüchtigen vor allem durch ihre Calorienarmut Gutes leistet. Im übrigen habe ich aber keine Vorteile davon gesehen. Die Resistenz blieb bei normaler Calorienzufuhr die gleiche.

Schließlich hat man sich bemüht die Insulinempfindlichkeit auf endokrinem Wege zu steigern. Dies gelang in der Regel ZIMMERMANN u. Mitarb. mit intramuskulärer Injektion von 10 mg Desoxycorticosteronacetat. Experimentell hatten das gleiche schon vorher SAYERS u. SALLERS festgestellt und auf eine Dampferwirkung des Desoxytypus auf die ACTH Produktion des Hypophysenvorderlappens zurückgeführt.

Die Besserungen sind aber im allgemeinen nicht sehr groß wie ich mich auch selbst überzeugen konnte und es erscheint mir sehr fraglich ob Fälle mit schwerer Insulinresistenz vor allem solche nicht kontrainsular endokriner Genese darauf reagieren. Bisher sind solche dieser Behandlung meines Wissens noch nicht unterworfen worden oder jedenfalls nicht publiziert.

Immerhin erscheint es berechtigt diesen Weg an einem größeren Krankengute weiter zu verfolgen.

#### 77) Insulinsucht und Insulinselbstmord

Anhangsweise seien noch 2 mit der Insulintherapie in Verbindung stehende Erscheinungen erwähnt die Insulinsucht und der Insulinselbstmord.

SCHLIACK (unter KATSCH) beschrieb 1955 einen eigenartigen Fall von *Insulinsucht* bei einer 19jährigen Krankenschwester die unter dem Verdacht eines Hyperinsulinismus in die Klinik Karlsburg eingeliefert wurde. Es stellte sich aber heraus daß die Kranke aus Angst zuckerkrank zu werden 6 Monate lang täglich erst 5 später bis zu 20 E Insulin zum Teil mehrfach am Tage sich injiziert hatte. Sie konnte ohne Rückfall geheilt werden. In der Literatur konnten von SCHLIACK 10 ähnliche Beobachtungen ausfindig gemacht werden.

Ebenso selten sind die Fälle von *Insulinselbstmord* bzw. Selbstmordversuch. VOGEL u. S. H. YOUNGWIRTH haben sie anscheinend zuerst beschrieben dazu kommen noch neue Beobachtungen von GÜLZOW, H. BLOTNER sowie KOLLMEIER u. BRAH [Lit. bei GÜLZOW (1951)].

Im ganzen sind erst 10 Fälle von Insulinselbstmordversuchen mitgeteilt. 3 führten zum Ziele. Die höchste Menge in einem von VOGEL YOUNGWIRTH beschriebenen Falle betrug 2000 E Protaminzinkinsulin. Dabei sank der Blutzucker auf 10 mg %. Die Hypoglykämie dauerte meist tagelang und erforderte zu ihrer Beseitigung falls das überhaupt gelang enorme Glucosemengen. In einem Falle waren es 1400 g intravenös in 6 Tagen und dann nochmals die gleiche Menge oral. Erst nach 12 Tagen war bei diesem Diabetiker wieder eine Insulinzufuhr notwendig.

Sie gestaltet sich allerdings bei Kombination von Allergie mit Resistenz einer an sich sehr paradoxen Situation meist sehr viel schwieriger als ohne diese Komplikation. Am zweckmäßigsten ist die sofortige Umschaltung auf ein mehrfach umkristallisiertes Insulinpräparat nach JORPES in zunächst gleichen Mengen. Da mit dem Verschwinden der Allergie die Resistenz gewöhnlich sehr rasch zurück geht, müssen dann unter sorgfältiger Blutzuckerkontrolle auch die Insulinmenen sehr rasch abgebaut werden, um schwere Hypoglykämien zu verhindern. Die allgemeine Behandlung der Allergie mit Desensibilisierung und Antihistaminika ist die gleiche wie sonst (S. 790).

Die 1. Gruppe betrifft andere, bisher nicht genannte Ursachen einer Insulinresistenz. Dazu gehört die Insulinresistenz im Gefolge von schweren Herz- und Gefäßleiden, wofür die auf S. 790 mitgeteilte Krankengeschichte von PEINWEIN ein Beispiel bietet. In anderen Fällen ist die Genese völlig unklar. Man könnte geneigt sein, einen Teil dieser Kranken der 1. konstitutionellen Gruppe zuzuweisen. Gegen die Berechtigung dazu spricht aber die Tatsache, daß die Insulinresistenz sehr oft genau so rasch wie sie kam, auch ohne irgendwelche Maßnahmen wieder verschwindet, während in der 1. Gruppe die pathologische Reaktion ein fast immer wieder reproduzierbarer Dauerzustand ist.

In manchen ganz unklaren Fällen konnte man geneigt sein, an eine Glucagonwirkung zu denken (S. 558). MURLIN u. BURGER haben diesen hyperglykämischen Stoff in fast allen Handelsinsulinen mit Ausnahme des Insulins Novo entdeckt. Wir wissen auch heute vor allem dank der Arbeit von BURGER, ZIMMERMANN u. Mitarb. SUTHEPLAND u. DOVE, GAEDÉ u. a. (Lit. bei BURGER), daß dieser auch chemisch schon gut charakterisierte Stoff von den  $\alpha$ -Zellen des Inselsystems produziert wird und zwar anscheinend auch dann, wenn die Insulinsekretion der  $\beta$ -Zellen schon weitgehend gelitten hat. Es wäre daher theoretisch denkbar, daß in seltenen Fällen eine starke Überproduktion von Glucagon vorhanden ist und dadurch das Insulin in seiner Wirkung bis zur Resistenz paralyisiert (vgl. dazu J. G. ALIVANTOS u. McCULLAG 1956).

Leider aber wissen wir vorläufig noch sehr wenig über die quantitativen Verhältnisse der Glucagonproduktion unter normalen und pathologischen Verhältnissen und ihre Bedeutung für die Regulation des Blutzuckers.

Die Prognose der Insulinresistenz ist dubios und hängt im wesentlichen davon ab, ob es gelingt, die ihr zugrundeliegenden Störungen zu beseitigen. In den von SMOLE (1949) zusammengestellten 54 Fällen betrug die Mortalität 41%. In 9% war sie auf den Dm selbst oder auf ein Koma zurückzuführen, und SMOLE fügt mit Recht hinzu, daß der traurige Ausgang in diesen Fällen wahrscheinlich vermeidbar gewesen wäre. 17 Kranke (= 32%) starben nicht an ihrem Diabetes sondern an den die Resistenz auslösenden Komplikationen. 18 Kranke (= 33%) kamen mit dem Leben davon, daß es gelang, die Ursachen zu beseitigen. In 2 Fällen wurde die Insulinresistenz geringer, in einem bestand sie in ziemlich unverminderter Stärke weiter. Bei 7 Kranken war das weitere Schicksal unbekannt. Es ist wohl mit Sicherheit anzunehmen, daß diese recht ungünstigen Zahlen, die zum großen Teil aus älterer Zeit stammen, in Zukunft erheblich absinken werden.

Die Mortalität des Komas hat sich so wesentlich gebessert, daß sie in den Händen von JOSLIN u. Mitarb. fast auf 0% abgesunken ist. Bei der contra-insularen bedingten endokrinen Form gelingt es im zunehmenden Maße, die Tumoren von Hypophyse und Nebennieren sowie die Überfunktionszustände der Schilddrüse zu beseitigen. Bei den schweren Infektionskrankheiten hat die moderne Chemotherapie mit Sulfonamiden, Penicillin, Chloromycin, Terramycin usw. die Prognose so grundlegend verbessert, daß auch hier die Todesfälle sehr zurückgehen. Auch der Anaphylaxie können wir heute Herr werden.



## Literatur

## Insulinbehandlung

(In das Verzeichnis dieses Abschnittes sind nur solche Arbeiten aufgenommen worden, die im Abschnitt Diätetische Therapie enthalten sind)

Zusammenfassende Referate in den Verh der 14 Tag der Ges für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Stuttgart 1939. Die moderne Insulinbehandlung insbesondere in 2 Depotpräparaten mit den Referaten von HAGEDORN, JOSLIN und FALTA S 201. Leipzig Georg Thieme 1933 vgl auch STAUB Über Insulin und seinen Wirkungsmechanismus. Ergebnisse Med. 36 1 6 (1937). JENSEN Insulin its chemistry and physiology. New York 1939 vgl für eine eingehende Darstellung Zusammenfassende Darstellungen (Z) S 601 u ff

## Insulinbehandlung (erster Teil)

ABEL J J, E M K, GRILING C A, POULLER F K, BELL and O WINTERSTENVER J of Pharmacol 31 63 (1937). ALLAN and SCHERER Endocrinology 16 41 (1933). ALBERT BARNETT and FERGUSON Endocrinology 14 741 (1939).

BARTELTHER H. Ergebnisse Med 39 593 (1940). — BERNHARD u STRAUß Z klin Med 104 144 (1936). BERRY M G and F HELLIG J Amer Med Assoc 9 3 (1945). BERTRAM F. Klin Wschr 1937 II 90, 7 8 1937 II 1938. — BLOTNER H. New Eng and J Med 193 93 (1930). — Amer J Med Sc 387 (1954). — BOLLER R. Klin Wschr 1930 39. — BOSKO V, CHR u SLADOVIC Dtsch Z Chir 3 63 (1940). — BÖGER J u KOHL Arch exper Path u Pharmacol 14 130 (1934).

CLAUSEY V. Dts Kopenhagen 1934. — COLLENS W S and others. New England J Med 141 610 (1949).

DEBISCH F J. Klin Wschr 19 6 II 196. — DENT C. Klin Wschr 1941 I 83. FELLNER K. Insulinresistenz im Coma diabeticum. Inaug D. Würzburg 1939. FERRERO u SERVIS zt B WARREN (Z). — FISCHLER F. (1) Physiologie und Pathologie der Leber 1. Aufl. Berlin Springer 1916. — ( ) Münch med Wschr 19 3 II 1407. — FLETCHER and W P CAMPBELL J Metabol Pes 7 637 (1937).

GLASSBERG SORRAGGIO and TAUSS Arch Int Med 40 676 (1937). — GRAFE L. (1) Verhandl Kongr Inn Med Wiesbaden 1938. (2) Münch med Wschr 1939 I 481. Therapiewoche (1935). — GRAHAM Acta med scand (Stockh) Suppl 90 54 (1938).

HAGEDORN H C. (1) J Amer Med Assoc 106 177 (1936). — ( ) Ref Verh 14 Tag Ges Verhgs u Stoffkrk 1935 201. — HAGEDORN H C, NORLICH JENSEN, KRABUP u WOODSTRUP Acta med scand (Stockh) Suppl 8 678 (1936). — HALLERMAN Dtsch med Wschr 1930 1611. — HARTMANN Arch Int Med 56 413 (1933). — HETALL Acta med scand (Stockh) 67 334 (1933). — HILFORTH H P. Lancet 1933 163. — HULT H and E JORPES. Lancet 1949 780.

JOHN H. J Amer Med Assoc 10 587 (1935). 11 97 (1939). — Metabol 4 64 (1935). — JOSLIN E P and LAHEY Amer Med Sc 1 6 1 (1938). Ann Surg 100 6 9 (1934).

KATSI G, SCHOLDERER u KLACK Z klin Med 1 9 608 (1936). — KENZLE F u R STORIT Zbl inn Med 1941 40. KOLLMEIER u H KRAHL Münch Med Wschr 19 1494.

LASCH F. (1) Med Klin 1933 I 957. — (2) Dtsch med Wschr 1940 I 1154. — LACH F u E SCHOBRUNNER. (1) Arch exper Path u Pharmacol 180 469 (1935). 1b 43 (1936). — ( ) Klin Wschr 1938 114 u 117. — LINDS J W, E CLIFFORD M A, SELINGER and H H MICH. Ann Int Med 10 189 (1937). — Lips Nederl Tijdsch Geneesk 1933 487. — LOZIKI E u L J FROHLICH Canad Med Assoc J 46 6 (1941).

MACLEOD J J P and W R CAMPBELL. Insulin and its use in diabetes. Baltimore Williams & Wilkins Company 1935. — MALTEN Münch med Wschr 1938 166. — MASO J Clin Invest 9 31 (1931). MINKOWSKI O. Med Klin 19 6 Nr 1 u 13.

NEERGAARDT F. Klin Wschr 19 6 II 148.

PALISA Arch f Psychiatr 104 633 (1938). PETERS KYDD and ESEANV J Clin Invest 1 355 (1933). POPPER u JAHODA Klin Wschr 1930 II 180.

RABINOVITZ and PETERS Amer J Med Sc 1 8 9 (1939). — J Med Sc 10 93 (1938). RATERY F. FROST et BAPOTON. Schweiz med Wschr 1936 I 413. — PECHWEIN H. Dtsch med Wschr 19 9 I 901. — POETHAL F. Med Klin 19 46. — ROOT H B and R D STORY. Blood complications in Insulin. Metab 9 ed 514 (1933).

SAKEL. (1) Wien med Wschr 1934 I 1211. — (2) Neue Behandlung der Schizophrenie. Wien M Perles 1933. — SCHEIDTKE H. Behandlung der Gestörten. Jena Gu tav F cher 1941. — SEPPEN W M West Virginia Med J 10 (1933) Zt ber Joslin (Z). SOWALD. L Hypo glycemia. Paris G Don & Co 1933. — SMITH K and H E MARTIN. Diabet 3 987 (1954). SUNDKOV, AUSTY and WILLIAMS J Clin Invest 11 1961 (1932). — STAUB H. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie 16 1 1930. STRAUSS H. (1) Klin Wschr 19 3 I 491. — (2) Zbl Bakt 19 (1936). STRIECK F. (1) Dtsch Arch klin Med 18 373 (1938). — (2) Klinische Erfahrungen über die Anwendung neuer Insuline. Ergebnisse Med 3 546 (1939).

- OSERDISE K. Insulinresistenz und Diabetes mellitus Dtsch Arch klin Med 193 274 (1948)  
 PEIVER SEARLE and LAGO Proc Soc Exper Biol a Med 40 171 (1939) — ROOF  
 H P and M CARPENTER Amer J Med Sci 46 34 (1946) — ROSE W R and others  
 Diab 462 (1933)  
 SCHWETZ H Verhandl d 14 Tag d r Ges f Verd u Stoffwechsel Krankh Stuttgart  
 S 688 (1938) — SKELO L S Lack of response to insulin Report of a patient treated with  
 5000 units per 24 hours South Med J 40 333 (1947) — SPRAGUE R (Mayo Clinic) Diabetic  
 acido is an I coma Med Clin N Amer Nation wide number 191 44. — STEPHENS J W P  
 M DONALDSON and I MARBLE Lee of mixtures of APH and unmodified insulins Amer Arch  
 Int Med 89 3-6 (1951)  
 WILDER R M Management of diabetic in a general medical practice Amer J Med  
 6 5 (1949)  
 ZEILE K Über Insulin Pharmazie 9 (1949) — ZICKERMAN B and TH J DOWD  
 VAN Hyperglycaemic effect of insulin Amer J Physiol 133 197 (1948) — ZIMMERMAN  
 H J u s Effect of desoxy cortico teronacetat on insulin sensitivity Proc Soc Exper Biol  
 a Med 3 81 (1950) — ZONDER H Unusual cases of diabetes mellitus (undulating dia  
 betes) Acta med scand (Stockh) 134 129 (1949)

### Insulinbehandlung (vierter Teil)

- BECHER zit bei KEHRER S 34 — BERTRAM F u Mitarb Longinsulin Hoechst Dtsch  
 med Wschr 1941 8 u 1940 0 — BOULIN R u s Statistique de la mortalité du coma  
 diabétique traité par la cocarboxylase en 1940 Bull Soc méd Hôp Paris 6 34 (1941) —  
 BÄRSGER C u H HERZLEIN Über eine neue Methode percutaner und rectaler Insulin  
 applikation und absorption Münch med Wschr 1941 63 — BRUCE E Neue Fortschritte  
 in der Insulinphysiologie Dtsch Wschr 1941 440 — BROWN H F SANGER  
 a others Biochem Z 60 1 (1943) — BROOK M Altera und Krankheit Leipzig Geor.  
 Thieme 1947  
 CONSTANT G P Schweiz med Wschr 1941 00 (Lente insul) — CRAMPTON J H and  
 others Proc Amer Diab Assoc 1 (1933)  
 DANOWSKI P u s Studies in diabetes and coma with particular emphasis on the  
 retention of administered potassium J Clin Invest 13 1 (1949) — DIETZ G Klin  
 Wschr 1941 8-9 — DREBACH F u F LINDER Über ein neues Depotinsulin mit ab  
 gestufter Wirksamkeit Dtsch med Wschr 1941 440  
 FAELL C Z f tiero offorsch 3 309 (1944) u 4 (1945)  
 GAEDER K Neu re Erkenntnisse über die innere Sekretion des Pankreas und deren  
 Bedeutung für die Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels Referat auf der 7 Tagg der  
 Dtsch Ges für Inn Med Verb 34 1941 — GILLESPIE J C and M M MARTY Brit  
 Med J 1941 14 — GROFF L R Neuzzeitliche Diabetesbehandlung F g inn Med 18 301  
 399 (1937) — GÜNTHER O (unter KATSCHE) Insulin Fettstoffwechsel Diabetiker 114 (1944)  
 HÄGROWITZ F (chemie und biologie of proteins S 4 u 58 New York Academic  
 Press 1940 — HOFF H O LORTZ u H STROTZKA in BOLLERS Diabetes (2) S 503 (1940)  
 KARR W G SCHULZ and O H PETRI J Labor a Clin Med 19 1 02 (1933) —  
 KEPLER (Mayo Clinic) Med Clin N Amer 9 9 (1939) — KIENLE T u P STORR Zbl  
 inn Med 1941 42 — KLOTZSCHNER F Rectale Insulinabsorption vermittels Hyaluronidase  
 Dtsch Z Verdau u Stoffw 9 9 (1939) — KÖHLER V u FLECKENSTEIN Die Stellung des  
 Desoxycorticosteronacetats im normalen und pathologischen Kohlenhydratstoffwechsel Dtsch  
 Arch klin Med 149 330 (1944) 191 48 (1943) — KRAVICK H G zit bei BERTRAM (2)  
 19 — ZURFÜRNE der Zuckerrafinade bei der Behandlung des diabetischen Kommas Wschr Z Unv  
 Greifswald 1 Med naturwiss u D 3-6 Sonderh 113 (1941/52) — KUTSCHERA UCH  
 BERGHE H Die Toleranz und die Regulation der Brenztraubensäure Stoffwechselversuche beim  
 normalen und pathologischen Organismus 7 klin Med 14 3-4 (1949) Schwe z med Wschr 1941  
 114 — Stoffwechselgründlagen und Indikation ebiote der Cocarboxylase Dtsch med  
 Wschr 1941 91 — MARTIN W u J C GILLILAND Physiologic activity of insulin  
 dialysate by mouth Natu e (Lond) 16 904 (1941) — MEYTHALER F u J STAHNKE Verh  
 dtsch Ges inn Med 1940 116 — MEYTHALER F (unter KATSCHE) Versuche mit Pankreasinulin  
 Die adrenale Ge nregulation auf Insulin bei den verschiedenen Konstitutionstypen Dtsch  
 Arch klin Med 194 304 (1941) dort auch die älteren einschlägigen Arbeiten von MEI  
 THALER und seinen Schülern — MURPHY G (unter KATSCHE) Versuche mit Pankreasinulin  
 Neu ein Beitrag zu dem Problem der peroralen Insulintherapie Pharmazie 1940 52  
 NICOLSON W u s L ROSENBAUM New Eng Land J Med 21 847 (1941) — PRATT J  
 H. Zur Geschichte der Fnd klin d Insulins u Stoffw Arch 3 49 (1944)  
 ROCH M u F SCHEFFERT Schwe z med Wschr 1943 1399 — RYLE A P SANGER and  
 others Biochem J 60 541 (1955)

soma New England J Med 240 502 (1949) — SOWOGYI M Effect of insulin injections repeated in brief intervals Endocrinology 47 436 (1950)

TALBOTT and SCHWAB New England J Med 222 583 (1940)

VARGAS L Subcutaneous implantation of insulin in diabetes mellitus Lancet 1949 598 — VARTIANEN J Clinical experiences with Di insulin Ann med int fenn 36 91 (1947) — VOGEL A and S H YOUNGWHITE New England J Med 241 606 (1949)

WEITZEL G Verzögerungsinsuline Ärztl Forsch 3 167 (1949) — WENDT H u P ARNOLD Über tödliche Hypoglykämien bei Diabetikern als Folge chronischer Unterernährung Dtsch med Wschr 1948 2:8 — WHITE P Diabetes today J Amer Med Wom's Assoc 4 55 (1949) — WILDER R M Insulin mixtures and conservation of insulin Amer J Med 3 53 (1948) — ZONDEK H Acta med scand (Stockh) 134 120 (1949)

### Insulinbehandlung (dritter Teil)

BANTING F G and others Anti insulin activity of serum of insulin-treated schizophrenic patients Amer J Psychiatr 113 56 (1938) — BERRY G M and F C HELWIG Amer J Med 4 923 (1948) — BORSTEIN J and PH TREWHELLA An anti insulin factor in the plasma of diabetic patients Med J Austral 1 119 (1951) — BOULIN R et autres Pre se med a 683 (1949) — 715 (1950) — BURGESS M Insulin und Glykogen in inn Med 3 311 (1949)

CAMPBELL REEVE and KETLER Proc Staff Med Mayo Clin 15 220 (1940) — COLMAN H J Die Medic 1954 1510 — COLWELL A R The use of insulin preparation G P 4 (1951) Pef Diab Abstract (ZI) 10 171 (1951)

DANOWSKI T S and others J Clin Invest 28 1 (1949) — DAVIDSON J K and E E EDDLEMAN Insulin resistance Review of the literature and report of a case associated with carcinoma of the pancreas Arch Int Med 80 799 (1950) — DOLGER H Prepared insulin mixtures in the treatment of the diabetic patients Amer J Med 3 53 (1950) — DILLOV and DYER Amer J Med Sci 190 683 (1935)

ERBSLOH F (unter BODECHTEL) Fortschritte in der Pathologie der cerebralen Hypoglykämiefolgen Fortschr Neurol 1949 412

FALTA W Über Insulingewohnung Wien klin Wschr 1936 19 — FREYEL M J GROEN and A F WILLEBRANDS Reduction of serum potassium content with generalised muscular weakness during coma Nederl Tijdschr Geneesk 91 1704 (1947)

GRIFF C Munich med Wschr 1942 968 — GULZOW M Z klin Med 148 419 (1951) — HAMPTON A G H B MULHOLLAND and others J Amer Med Assoc 161 689 (1956) — HAUZ E A Arch int Med 83 515 (1949) — HAUZ E A u a An approach to the

problem of the brittle diabetic patient J Amer Med Assoc 142 163 (1950) — HENSWORTH H P Diabetes mellitus Its differentiation into insulin sensitive and insulin intensive types Lancet 1936 127 — HOPFER W Der Einfluß der Kriegs- und Nachkriegszeit auf den

Diabetes mellitus Klin Wschr 1949 4 — Hypoglykämische Ganglienzellenveränderungen (Zugleich ein Beitrag zur Pathoklassenlehre) Z klin Med 148 448 (1951) — Beitrage zum

Hypoglykämieproblem II Mitt Ärztl Forsch 5 9 (1951) — HOPFER W u WACKLER Insulintoleranz und Konstitution Dtsch Arch klin Med 197 148 (1950) — HOLLER J W

Potassium deficiency during the treatment of diabetic acidosis J Amer Med Assoc 131 1186 (1946) — HULT H and W JORPES Is insulin antigenic? Lancet 1949 780

IZZO J L u a A clinical comparison of modified insulins J Clin Invest 29 1514 (1950) — JANISH O Med heute 553 (1953) — JERRY H J Arch int Med 83 489 (1926) — J Amer

Med Assoc 99 620 (1932) — Statistical Study of 6000 cases of Diabetes Ann int 83 95 (1950) — JOSLIN E P Diabetes New England J Med 239 437 (1948)

KAPINOW L Presse med 1940 1062

LEIPERT TH Die Chemie des Insulins In R. BOELLERS Diabetes mellitus (Z) S 97 1950 — LOWELL F C Immunologic studies in insulin resistance II The presence of neutralising

LEVI and FRIEDMAN New England J Med 223 970 (1941) — LOWELL F C Immunologic studies in insulin resistance II The presence of neutralizing factor in the blood extracts

some characteristics of an antibody J Clin Invest 23 233 (1944) — LUNTZ G R W Diabetic coma Brit Med J 1949 440

MARBLE A Pitfalls in the treatment of diabetic coma J Kansas Med Soc 49 56 (1948) — MARKEES S Zur Therapie des Coma diabeticum Helvet med Acta 16 386 (1949) —

MARKEES S u F W MEYER Behandlung des diabetischen Kommas und Carboxylase Experimentelle Befunde und klinische Ergebnisse Schweiz med Wschr 1949 931 —

MARTIN W B u a In vitro resistance Critical survey of the literature with report of a case J Clin Endocrin 1 387 (1941) — MIRSKEY J A and R H BROTHKHAHN The role of insulin

linase in the regulation of carbohydrate metabolism J Clin Invest 33 549 (1948) — MIRSKEY J A R H BROTHKHAHN u a The inactivation of insulin by tissue extracts I The distribution

and properties of insulin inactivating extracts (Insulinase) Arch of Biochem 20 1 (1949) — MIRSKEY J A CL J PODORE J WACHMAN and R H BROTHKHAHN The urinary excretion

of insulin by normal and diabetic subjects J Clin Invest 33 515 (1948)





BASS and ALEXANDER Arch of Neurol 41 236 (1939) — SAYERS G and M A SAYERS Insulin Progr in Hormones Rev 2 81 (1948) — SCHWARZ L u F KOLLER Schweiz med Wochr 1949 939 — SCHONBERG W Dtsch med Wochr 1954 587 — SCOTT and PARKER Trans Roy Soc Canada 297 (1932) — STRESE W u A SAUER Dtsch Arch klin Med 166 99 (1929) — SUTHERLAND E W and CH DE DYRE J of Biol Chem 143 667 (1945) — SWALLOW K and A L SHUTE NPH in ulin preliminary report Canad Med J 63 339 (1950) — THURN P Therapeutische Prüfung eines neuen oralen Diabetesmittels (Pankreasinulin) Dtsch med Wochr 1950 1691 — VETTER Wien Z inn Med 31 340 (1950) — VOLT K u B KNICK Dtsch med Wochr 1951 16

### Insulinbehandlung (funfter Teil)

BALFORTH W M and SPRAFER Amer J Med 7 236 (1949) — BELLWINKEL H W Dtsch med Wochr 1954 1896 — BOLLIN P H CHADÉVES et P TOURNEUR Étude de 14 cas de hypodystrophies insuliniques Presse med 1 132 1024 — Art diabetic de generative complications preventable? Brit Med J 14 8 (1954) — PUTTLER A M New Engl J Med 247 648 (1952) — CONY J I and M H LOZANES J Immunol 74 329 (1955)

FISCH and DEWIS Internat Med Digest 40 III (1951)

FONTAINE R G STOLL et P FRANK Action de l'acétate de desoxycorticostérone (D.O.C.) sur certains diabetes insulinoresistants A propos de deux observations Ann d'Endocr 13 24 (1952) — FOX F C and others Brit Med J 1202 (1953) — FROSTIO Amer J Psychiatr 111 1167 (1954)

GOODMAN J J Per In ulin hypoglycemic reactions in diabetic patient Metabolism 48 1 (1953) (51 Literaturangaben) — GILLOW M u D MURDO Die lipophile Dysrophie in Festschr für G HARTSCH Wies Z Univ Greifswald 1 4—7 46 (1950/51) — GIBBERTO K J and others Brit med J 71 (1953) Lente Ins — GRACE M and J J WILSON Di Nerv System 13 175 (1953)

HALLAS MÖLLER K Diabetes 7 (1956) — HENWICH W A Brain metabolism and cerebral disorders Baltimore Williams & Wilkins Company 1951 — HENWICH and others Science (Lancet ter Pa) 76 271 (1937) — Amer J Psychiatr 36 371 (1953) — HOPKINS W Die Wirkung des Glucosemangels auf das Gehirn Stuttgart Georg Thieme 1954

JOSLIN F P Med Clin N Amer 4 1723 (1911) — JORGES E Arch Int Med 93 379 (1949) — Acta med scand (Stockh) Suppl 133 138 312 (1950)

LEVON O Crystallized insulin in insulinallergy with report of a case of insulinresistance with local and general allergic reactions Acta med scand (Stockh) 147 200 (1950) — LUKFVS E D W Studies on the pathogenesis of diabetes Canad Med Assoc J 63 334 (1950)

MARBLE A and A E REYNOLD Trans Amer Physiol 62 210 (1943) — MARTINIKS F Insulinresistance Problems in clinical endocrinology ed by S GOSWAMI 9 210 N York Grune & Stratton 1950 — MASON E H The life history of a diabetic who acquired an unusual tolerance to insulin J Clin Invest 31 (1950) — MELLERHOFF F u DEVERSING Dtsch Arch klin Med 196 569 (1950) — MIRSKY J u B SIKIRY and P H LEONHART The inactivation of insulin Arch of Biochem 25 416 (1950) — HALLAS MILLER K Lente Insulene neueste Lit Diab 7 (1956) — MIRSKY J and B WILSON The new insulins: lente ultralente and semilente Brit Med J 1 33 1023

OAKLEY W Lente insulin (ululin suspension) further studies Brit Med J 1953 102 — OFFENHEIMER Med Klin 1927 1135

PALEY P G and R F TUNBRIDGE Dermal reactions to insulintherapy Diabetes 1 99 (1952) — POETZL O u STROTZKA zit bei BOLTER (Z) S 503 (1950)

RALPH STROGAN J C u H SAUER Zur Frage der Insulinresistenz durch Artkörperbildung Klin Wochr 19 3 551 — REYNOLD A E and A MARBLE J of Biol Chem 193 387 (1950) — REYNOLD A P u MARBLE and D FANCETT Endocrinology 16 55 (1950)

SAYERS G and M A SAYERS Endocrinology 40 261 (1941) — SCHREIER A E and B H WIESEL C CONY Amer J Med 5 203 364 (1941) — SLYATON K J and others New Engl J Med 2 3 79 (1950) Lente Insuline — SMOLO L M Insulinresistance Proc Amer Diab Assoc 5 7 (1948) — SOMOGYI M J of Biol Chem 141 219 (1941) — SOMOGYI M and A WEICHSELBAUM J of Biol Chem 143 587 (1944) — STICKENVALD H u K KREMAN Nachweis von Insulinsantikörpern bei Diabetikern Klin Wochr 1956 80 — STICKENVALD F K Dtsch med Wochr 1957 10

ZIMMERMAN H J u a Changes in responsiveness to insulin induced by desoxycorticosterone in diabetes J Clin Endocrin 11 728 (1951)

### d) Andernartige Therapie

Die Erfolge der Diät und Insulinbehandlung und beachtlicher Verwendung sozusagen gezeichnet, daß andere therapeutische Maßnahmen höchstens als Unterstützung in Betracht kommen oder in besonders gelagerten Fällen als ein gewisser Ersatz für Insulin

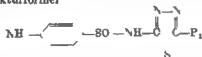
MONTLOIRY (Lit. bei LEVY) erzielte mit Extrakten der Frucht der Hundrose (*Rosa canina*) gleichfalls auch bei oralen Gaben hypoglykämische Effekte.

Die Bestrebungen mit Glykokollinen einen gewissen Insulinersatz zu schaffen ruhen also keineswegs. Sie sind theoretisch wohl berechtigt, aber es ist unwahrscheinlich, daß ihnen ein praktischer Erfolg, der auch wirtschaftlich tragbar ist, beschieden sein wird. Durch die Entdeckung der oralen Sulfonamidtherapie sind diese Bestrebungen ganz in den Hintergrund gedrängt.

### γ) Orale Insulinersatztherapie mit Sulfanylderivaten

Während die beiden bisher besprochenen Versuche einer oralen Insulinersatztherapie nur von sehr zweifelhaftem Werte sind, bietet die in den letzten Jahren ausgearbeitete Therapie mit Sulfanylderivaten große Erfolgsaussichten.

Sie verdankt in gewissem Sinne einem glücklichen Zufall ihre Entstehung. Als mehrere deutsche pharmazeutische Fabriken sich um eine Verbesserung und Verfeinerung der Sulfonamidtherapie bemühten, vor allem die Firma C. F. Boehringer & Söhne Mannheim-Waldhof, stießen sie auf Substanzen mit eigenartig starker Blutzuckersenkung. 1941 fanden VONKENNEL u. KROGG eine blutzuckersenkende Wirkung des Sulfonamids p-Aminobenzolsulfamidisopropylthiodiazols (JPTD) mit der Strukturformel



wobei  $\text{P}_1$  = isopropyl bedeutet.

JANSON u. Mitarb. machten 1942 mit dieser Substanz die nur sehr langsam vom Organismus ausgeschieden wird, die ersten klinischen Versuche. Es kam dabei mehrfach zu schweren hypoglykämischen Zuständen mit Bewußtseinsstörungen und sogar vereinzelt Todesfällen, genau wie bei der schweren Insulinhypoglykämie. Therapeutisch halfen frühzeitige und große Traubenzuckergaben.

LOUBATIERES u. Mitarb. bemühten sich in zahlreichen Untersuchungen der Jahre 1942—1945 in dieser Richtung weiter. Aus den letzten Jahren stammen Untersuchungen von KLEINSORGF, KIRNAU, HOLT u. Mitarb. sowie ACHELIS u. HARDFECK (Lit. bei H. MAJER) mit der experimentellen Erprobung des JPTD-Präparates und eines von der Firma Boehringer & Söhne hergestellten neuen, einfacheren Sulfonamides des  $\text{N}_1$ -sulfanyln- $\text{N}_2$ -butylcarbamides, das zunächst als Substanz BZ 10 bezeichnet, später als Nadisan in den Handel kam.

Es hat die Strukturformel  $\text{NH}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{SO} - \text{NH} - \text{CO} - \text{CH}_2 - \text{P}$ , wobei P n-butyl bedeutet.

Das gleiche Medikament wird von den Hoechst-Farbwerken unter dem Namen Invenol in den Handel gebracht. Nach dem günstigen Ausfall der Tierversuche begann die klinische Erprobung beim Menschen durch KLEINSORGE, FRANK u. FUCHS und in großem Maßstabe durch BERTH u. Mitarb., ELLHOR, BENDFELDT und H. OTTO (Lit. bei MASKE) u. G. PETERS. Nach einer ersten (März 1947) erschienenen Mitteilung von ACHELIS wurden bis dahin in Deutschland 250 000—300 000 Kranke damit behandelt. In Amerika sind es 10 000. Die kürzlich (Febr. 1957) erscheinende Nr. der amerik. Zeitschr. Diabetes berichtet auf 9. Seiten über zahlreiche Arbeiten, Konferenzen und Symposien (vgl. Metabolism), an denen fast sämtliche amerikanischen Diabetesforscher aus Deutschland u. ACHELIS teilnahmen. Die deutschen Erfahrungen wurden im wesentlichen bestätigt, vor allem von ROOF, Boston, doch wird den toxischen Schädigungen bis zu Todesfällen, die in 5,36—9,2% gefunden wurden, eine erhebliche Bedeutung zugemessen. Das neue Verfahren eignet sich keineswegs für alle Zuckerkranken.

Nach eigenen Erfahrungen meiner Klinik über welche REINWEIN u. FEIGENREIMER bei 68 Kranken berichteten war nur in 20—30% der Fälle eine deutliche Einwirkung auf die Glykosemie zu erkennen sie ging aber nicht über 15 g pro Tag hinaus

In der Hälfte der Fälle mußte die Behandlung wegen dyspeptischer Beschwerden die auch durch Decholin Cholactol Calciumcarbonat usw. nicht beseitigt werden konnten abgebrochen werden Schlimmer aber noch als diese geringen therapeutischen Erfolge waren toxische vereinzelt sogar zum Tode führende Schädigungen vor allem der Leber (MORAWITZ u. ADLER, BERTRAM FRANK) Auch Verschlechterungen der Stoffwechsellage traten manchmal ein (BERTRAM u. a.) BANSE beschrieb Herzschädigungen Mit allen diesen und ähnlichen Feststellungen zahlreicher Nachprüfer war der Stab über diese im Anfang so hoffnungsfreudig begrüßte Therapie gebrochen Das Ausland stand ihr von vorn herein skeptisch gegenüber und die amerikanische Arzneimittelkommission weigerte sich Synthalin unter die offiziell zulässigen Arzneimittel aufzunehmen

Was für das Synthalin gilt trifft auch für alle anderen Guanidin haltigen Medikamente wie Galegin (REINWEIN) Antikoman Omalkan Gluchorment u. a. sowie das Glycostop petrole birectific von LIEVEYS u. DOGAT zu Zwar werden immer wieder von Kranken günstige Erfolge berichtet sie halten aber nach meinen Erfahrungen nie einer Kritik stand

### ßß) Die Veruendung von Glykokolinen

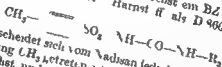
COLLIP der ausgezeichnete physiologische Chemiker von Toronto und Berater der Insulinentdecker stellte unter Benutzung des gewöhnlichen Verfahrens zur Herstellung des Insulins aus einer großen Reihe von Pflanzen besonders Gemüsen Substanzen von insulinähnlicher Wirkung her d. h. mit der Fähigkeit den Blutzucker herabzudrücken Er nannte sie daher Glykokoline Derartige Substanzen wurden teils von ihm teils von zahlreichen anderen Autoren aus Hefe Getreide Lattich Gras Kartoffeln Sellerie Artischocken Meerrettich Heidelbeeren Kohl Spinat Hafer Pilzen Kastanien Eicheln Bohnen usw. man kann fast sagen aus fast allen wichtigen Gemüsearten extrahiert und manche Autoren wie z. B. ALLEN waren demgemäß geneigt die günstige Wirkung von Gemüse und Hafertagen bei Diabetikern auf den Gehalt an Glykokolinen zurückzuführen Obwohl diese Substanzen in der gleichen Weise wie das Insulin gewonnen werden unterscheiden sie sich prinzipiell von ihm einmal durch die perorale Wirkung ferner die langsamere Blutzuckersenkung der manchmal ein hyperglykämischer Effekt vorausgeht Die Natur dieser Substanzen ist im allgemeinen unbekannt mancherlei spricht dafür daß das Galegin (REINWEIN) das erste rein gewonnene Glykokolin ist jedenfalls decken sich seine biologischen Eigenschaften vollgültig mit den von COLLIP u. a. beschriebenen

Großere praktische Bedeutung haben die Glykokoline nicht gewonnen Nur das Myrtillin aus Heidelbeeren hergestellt ein altes in der Volksmedizin der österreichischen Alpenländer viel gerühmtes Diabetesheilmittel ist näher untersucht Ausgangspunkt für die Darstellung bildeten frische Blätter oder die Droge Fol. Myrth. Den ersten Mitteilungen von EFFINGER MARK und WAGNER über günstige Wirkungen vor allem im Tierexperiment folgten warme Empfehlungen von ALLEN JOSLIN allerdings erwähnt dies Mittel neuerdings überhaupt nicht mehr

MACDONALD u. WISLICHY stellten aus Kohl einen blutzucker senkenden Extrakt von ihnen Vegulin genannt her Die auch bei diabetischen Menschen wirksame Menge entspricht etwa 6 kg Das gleiche hatten auch DUBRY u. CORBITT behauptet aber alle diese Angaben konnten von LEWIS (dort lat. und Kritik dieser Arbeiten) nicht bestätigt werden

und vermutet eine Herabsetzung der (Insulin)produktion. Da es sich aber um sehr große Dosen handelte, die weit über die entsprechenden therapeutischen beim Menschen hinausgehen, so durfte die Beweisraft dieser Befunde nicht sehr groß sein, um so mehr als bei Sektionen von Diabetikern die lange mit Nidisan behandelten wurden keine Veränderungen der  $\beta$  Zellen gefunden wurden. Dies Dunkel hinsichtlich des Wirkungsmechanismus dieses neuen Therapeutikum ist vorläufig noch etwas beunruhigend, aber es ist anzunehmen, daß es sich bald Licht vor allem was die Rolle der Leber in dem ganzen Geschehen aufklärt ist (vgl. die neuesten am Diabet. mitgeteilten amerikanischen Untersuchungen (1957)).

1956 wurde dann von den Farbwerken Hoechst ein BZ 65 ähnliches Präparat  $\Lambda$  (4 methylbenzolsulfonvl)  $\Lambda$  butyl Harnst ff als D 960 bezeichnet mit der Strukturformel



hergestellt. Es unterscheidet sich vom Nidisan lediglich dadurch, daß an die Stelle des NH am Benzolring ( $\text{CH}_3$ ) tritt, ist es kommt unter dem Namen Pastinon der Farbwerke Hoechst und als Artosin der Firma C. F. Boehringer & Söhne in den Handel.

Der grundsätzliche Unterschied sowohl gegenüber JPTD als auch BZ 65 besteht in dem Fehlen der paraständigen Amino-Gruppe am Benzolkern, welcher der Träger der antibakteriellen Wirkung ist. Im pharmazeutischen Laboratorium der Hoechst Farbwerke konnte durch verschiedene Forscher festgestellt werden, daß die blutzucker senkende Wirkung nicht an die Sulfanyloruppe geknüpft ist [vgl. G. EMMERDT (1956)].

In einem großartigen teamwork wurden dann mit dieser neuen antidiabetischen Substanz D 860 umfassende klinische und experimentelle Untersuchungen an Tieren durchgeführt. 1956 erschienen sind (siehe dort die Einzelarbeiten) an der Universität München I und II das Stadt Krankenhaus Augsburg, die Diabetikerheime Garz und Karlsburg sowie die pharmazeutische Forschungsabteilung der Farbwerke Hoechst mit den Herren

1. BLÄNDER E. BOHLE D. CREITZFELD TH. DORFMÜLLER H. EHRHART R. MARX H. MASKE W. MEIER G. MONTICELLI E. I. PFEIFFER ST. SCHLÖSSER H. SCHOFFLIN J. SCHOLZ J. SEIDLER W. BUCH G. STOTTER v. H. ULRICH und anderen Mitarbeitern.

Kaum ein neueres Pharmakon ist so eingehend und vielseitig nach jeder Richtung hin untersucht worden wie D 860.

Aus der Fülle von Arbeiten können an dieser Stelle nur die kurz besprochenen werden, die unmittelbare klinische therapeutische Bedeutung haben. Im übrigen muß auf die zahlreichen Mitteilungen in den angeführten Hefen der Diabet. med. Woch. verwiesen werden. Klinische Erfahrungen seit August 1956 liegen aus 6 Kliniken bzw. Krankenanstalten an 781 mit D 860 behandelten Zuckerkranken vor.

Die größte Anzahl (315) stellte das Diabetikerheim Garz Karlsburg (unter hiesiger Leitung) 200 die Augsburger Klinik und 130 die Frankfurter Klinik. Die angewandten Mengen betrugen mehrfach täglich 0,5 g. Im großen und ganzen deckten sich die Erfahrungen mit denen bei BZ 65 was nach der ganz ähnlichen Struktur zu erwarten war, doch spielen die Dauer der Zuckerkrankheit und die vorher eingeleitete Insulintherapie anscheinend bei D 860 keine so große Rolle wie bei BZ 65. Am günstigsten reagierten Schenker- und Diabetiker vom Cushingtyp am ungünstigsten Astheniker vegetativ labile Hyperthyreotiker und Hochwachsige.

Vollig scheidet aus der Insulinmangeldiabetes vor allem der Jugendlichen und Menschen mittleren Lebensalters es sei denn in Kombination mit Insulin, während der Gegenregulationstypus (BERTRAM) des fünfzigsten Lebensjahres und darüber die Hauptrolle spielt und die besten Resultate ergibt falls er nicht schon längere Jahre besteht und mit größeren Insulindosen behandelt wurde. Auch die allgemeine Körperkonstitution spielt eine Rolle. Pykniker reagieren besser als Leptosomen.

Bereits eingetretene Komplikationen an Kreislauforganen und Nervensystem sind ungeeignet.

Die Diät muß strikte eingehalten werden. Das Ziel der Behandlung ist das gleiche wie sonst: Aglykosurie und normaler oder annähernd normaler Blutzucker.

Die Dosierung ist in fallenden Mengen 5—4—3—2 Tabletten Nadisan oder Invenol zu 0,5 g täglich. Manchmal ist eine längere Darreichung von 2 bis 4 Tabletten nötig, um das Maximum des Erfolges zu erzielen. Im ganzen soll man versuchen für die Dauerbehandlung mit möglichst niedrigen Dosen auszukommen.

Sollte vor Einleitung der neuen Therapie Insulin gegeben worden sein, so empfiehlt es sich, dieses allmählich und nicht schlagartig abzubauen und durch Nadisan bzw. Invenol zu ersetzen. Vor allem gilt das dann, wenn vorher große Insulinmengen injiziert waren, bei denen sowieso der Erfolg zweifelhaft ist. Beachtet man das nicht, so kann es zu einer rapiden und sehr erheblichen Verschlechterung der Stoffwechsellaage kommen, wie ich es einmal bei einem 58-jährigen Kranken, der 3 Jahre lang 60 E Insulin gespritzt hatte, sah. Das sofortige Aussetzen des Nadisans und die Puckkehr zur alten Insulindosis stellte in wenigen Tagen die alte günstige Stoffwechsellaage wieder her. Dagegen bestehen meines Erachtens keine Bedenken, vorsichtig auch bei längerer Insulindarreichung vorher den Versuch eines Ersatzes durch Nadisan zu machen, da dies in etwa der Hälfte der Fälle doch noch gelingt. Daß allerdings wie BERTRAM berichtet, sogar 100 E Insulin voll durch Nadisan ersetzt werden können, ist wohl eine besonders große Ausnahme. Oft gelingt es, die Dauerbehandlung mit täglich oder jeden 2. Tag einer Nadisantablette fortzusetzen. Sehr selten kann sogar für mehrere Tage oder noch länger diese Behandlung ganz ausgesetzt werden.

Streng kontraindiziert ist diese Therapie bei allen acidotischen Kranken, besonders komatösen und präkomatösen.

Sehr wichtig ist die Frage der Nebenwirkungen. Hin und wieder kommen dyspeptische Beschwerden vor, meist durch Hyperacidität bedingt, die aber gewöhnlich durch die übliche Behandlung verschwinden und nur selten zur Aufgabe der Nadisantherapie zwingen. Erwähnt seien ferner allergische Peizerscheinungen von seiten der Haut oder ausgesprochene Dermatosen.

Eine Rarität ist das Auftreten von hohem Fieber (BERTRAM). ROOS sah 15 mal Dermatosen, 4 mal Ikterus, 3 mal schwere Kreislaufschäden mit Gehirnbeteiligung.

Die entscheidende Frage ist die, was diese neue Therapie auf die Dauer leistet und ob es schließlich häufiger doch zu Schädigungen ernsterer Art etwa von seiten besonders der Leber kommt. Schließlich sind Sulfonamide, auch wenn sie in kleinen Mengen genommen werden, auf die Dauer keine gleichgültigen Substanzen, vor allem auch nicht für die Darmflora. Es wird noch mehrere Jahre dauern, bis wir diese Fragen beantworten und uns ein Endurteil bilden können.

Meine eigenen Erfahrungen mit dieser neuen Therapie sind nur klein, entsprechen aber durchaus dem, was in der deutschen Literatur bisher darüber niedergelegt ist.

Über den Wirkungsmechanismus des Nadisans gibt es vorläufig nur Vermutungen. FERNER u. RUNGE fanden bei ihren mit BZ 55 behandelten Kaninchen und Ratten in 50% Schädigungen der A-Zellen des Inselapparates bei intakten B-Zellen.

gunstigsten Falle kam für eine derartige Therapie nur ein sehr kleiner Kreis von Kranken in Betracht

Gunstige Einwirkungen auf die diabetische Stoffwechsellage lassen sich mit großer Regelmäßigkeit auch durch gewisse Nebennierenrindenssteroidale erzielen. So zeigten meine früheren Mitarbeiter KOHLER u. FLECKENSTEIN (1942) daß Desoxycorticosteronacetat besonders bei Kristallimplantationen die capillarvenöse Blutzuckerdifferenz im Gewebe verbessert den Brenztraubensäurestoffwechsel normalisiert und Glykosurie und Hyperlykämie herabsetzt. Diese Untersuchungen sind von vielen Seiten wie CRAMPTON u. Mitarb. VETTER SÄYERS u. a. bestätigt worden. Aber auch dieser therapeutische Weg dürfte zu kostspielig sein um weiter verfolgt zu werden.

I (THER) u. FROUENT sahen Gunstiges von der Darreichung vom Nebenschilddrüsenhormon, das die Wirkung von Insulin und Synthalin steigern soll beobachtet bei Injektionen sowie COBZYLA u. CHILLI (Lit. bei R. BOLLER (Z)) Pankreas Nebennieren und Muskeln) Blutzuckersenkungen bei denen vielleicht wie BOLLER wohl mit Recht vermutet eine Insulinkomponente mitbeteiligt ist.

Vitamine Auch die Vitamine sind für die Diabetesbehandlung herangezogen worden (ausführliche Darstellung mit umfangreicher Literatur bei S. MARKUS in BOLLERS Monographie). Es ist dies sehr verständlich da manche Vitamine insonders der B Komplex im normalen Ablauf des Kohlenstoffwechsels eine entscheidende Rolle spielen. Nun ist der unkomplizierte D m sicher keine Avitaminose so daß eine Übertragung der bei avitaminotischen Tieren gewonnenen Beobachtungen auf die Therapie des menschlichen Diabetes nicht statt haben kann. Die normale Diabetikerkost muß immer einen genügenden Vitamingehalt besitzen. Daß darüber hinaus aber durch zusätzliche Gaben von einzelnen Vitaminen — fast alle hat man verwendet — günstige Einwirkungen auf den Zuckerhaushalt zu erzielen sind ist zwar immer wieder behauptet so neuerdings von KERNEN für das Vitamin E. Es wird aber von den meisten kritischen Beobachtern (Lit. bei STEFF KUNAU SCHRODER sowie BICKVILL PRESCOTT) bestritten so daß ich auf die große Literatur in dieser Richtung nicht einzugehen brauche. Erwähnt sei nur daß GUEST auf der internationalen Konferenz 1949 über Vitamin E über vollige Versager bei langfristiger Behandlung von jugendlichen Diabetikern mit Vitamin E berichtete und JOSLY vor der kritiklosen Anwendung warnt.

Anders liegen natürlich die Verhältnisse wenn a oder hypovitaminotische Zustände sich mit D m kombinieren. Von vielen Autoren wurden die diabetischen Verengschädigungen auf einen B Mangel zurückgeführt auch wenn ein solcher in der Fährung nicht bestanden hat. Die Aneurintherapie in solchen Fällen wird aber wenig günstig beurteilt. Auch der in der Literatur berichteten Resultaten scheint die therapeutische Wirksamkeit von Vitamin B bei Verengkrankheiten unzweifelhaft. Demgegenüber schreibt ein so kompetenter Neurologe wie SCHALTENBRAND hinsichtlich des Ischias die Verabfolgung von Vitamin B hat sich als vollkommen wirkungslos erwiesen. Auch ich habe bei diabetischen Neuropathien wirklich Überzeugendes von dieser Therapie wenn überhaupt nur ganz selten gesehen.

Die Heilwirkung des D m ist sehr alt. Obwohl später C. V. NOODER u. ISAAC (Z) u. a. die Heile als wirkungslos befanden hatten wird doch eine solche Befundung immer wieder von neuem empfohlen so neuerdings von BECHERT Dresden bei polyklinikalen Kranken und 1947 von PARK u. SHARPTON. Ich selbst habe an genau eingestellten Kranken bei klinischer Prüfung nie überzeugende Erfolge gesehen. JOSLY u. Mitarb. (Z) erwähnen diese Behandlung überhaupt nicht.

In keinem Falle konnten Heilungen erzielt werden

Über Dauererfolge ist natürlich bei der Kurze der Beobachtungszeit noch kein Urteil möglich. Aus der Fülle der zahlreichen Laboratoriumsarbeiten seien nur einige wichtige Ergebnisse kurz erwähnt. Für die tatsächliche Verbrennung zu geführter Glucose unter D 860 Darreichung spricht die Erhöhung des respir. Quotienten (G. STOTTER u. J. SEIDLER). Der Intermediarstoffwechsel verschlechtert sich nicht. Die Milchsäure nahm ab bei gleichzeitiger Zunahme der Brenztraubensäure (H. STEIGERWALD u. Mitarb.). Bei erfolgreich mit D 860 behandelten Kranken sanken die Gesamt Lipide und das Gesamt Cholesterin im Blute ab während die Phosphatide etwas zunahmen (E. BOHLKE u. Mitarb.).

Die Ausscheidung der Nebennierenrindenhormone änderte sich nicht (E. E. PREIFFER u. Mitarb.). In 6 Fällen die nach langdauernder Behandlung mit D 860 starben konnten nach dem Tode keine Veränderungen an den A Zellen gefunden werden (W. CREUTZFELD).

Das Ausscheidungsprodukt von D 860 im Harn ist

N (4 Carboxy benzol sulfonyl) N buthyl Harnstoff

eine Carbonsäure die selbst nicht stoffwechselwirksam ist (G. MOHNICKE TH. DOPFMÜLLER). Diese Substanz entsteht offenbar sehr rasch in Leber und Nieren da eine Anreicherung von D 860 wie Versuche mit  $S^{35}$  zeigten nicht vorkommt. Wohl aber nimmt die Leber an Glykogen zu anscheinend durch Hemmung der Glykogenolyse.

D 860 das als Rastinon (Hoechst) in den Handel kommt besitzt im Gegensatz zu BZ 55 nur eine geringe therapeutisch bedeutungslose bakterio-statische Wirkung gegenüber grampositiven Keimen (OPTHEL u. MOHNICKE). Die letzten 2 Jahre haben im In- und Ausland eine Fülle von Nachprüfungen (Lit. bei C. CREUTZFELD 53 Arbeiten) gebracht.

### 88) Sonstige medikamentöse Therapie Hormontherapie

Seit über 15 Jahren sind auch extra pankreatische Hormone für die Behandlung des D m herangezogen worden und es liegen bereits mehrere Dutzende von Arbeiten (Lit. bei JOSLIN u. Mitarb. sowie BOLLER (Monogr. S. 293)) vor die noch ständig sich vermehren. Vor allem sind es die Keimdrüsenhormone die anfangs von THADDEA GISSLER u. Mitarb. in den letzten Jahren von VETTER u. PETRIDES (dort auch die Lit.) beim Altersdiabetes besonders der Frauen verwandt wurden. Ausgangspunkt waren die günstigen Wirkungen von oestrogenen Substanzen welche NELSON u. Mitarb. (1933—1936 Lit. bei PETRIDES 1950 u. VETTER 1950), auf die Glykämie pankreasdiabetischer Tiere erzielen konnten. In vielen Fällen von menschlichem D m sind zweifellos gewisse günstige Einwirkungen auf die Stoffwechsellaage vorhanden besonders in den Beobachtungen von MAPCUS u. GLOTZER (mit angeblich 25—30% Insulinersparnis) aber sie sind in der Regel gering und unsicher und werden zum Teil bestritten. Bei Jugendlichen und prädiagnostischen Leuten werden sie stets vermisst. Außerdem ist diese Therapie kostspielig da die Keimdrüsenhormonwirkung wenn überhaupt vorhanden anscheinend sehr rasch abklingt und immer wieder neu eingekeutet werden muß. Wahrscheinlich kommt sie durch Dämpfung der Hypophysenvorderlappenfunktion zustande.

Weitere Beobachtungen kritischer Untersucher müssen zeigen ob es zweckmäßig ist den hier eingeschlagenen Weg noch weiter zu verfolgen. Selbst im

er) Die Arbeitsphysiologie

Die zweite Diabetiker stellt die Konstitution wie vorerst E. GRAFE dar. Therapeutisch anhaltende Hyperglykämie. Schwere Diabetiker ergibt sich damit die Konsequenz. Bei mäßiger Arbeit erschöpfung kommt. Hier tritt manchmal die Dinge bei Kombinationen von Insulin und Insulin ausgesprochen. Ergibt die Wirkung der Insulin in der Pflanzung der Insulin kann diese additive Wirkung auch bei solchen Kranken auftreten. Geschichts dieser oft nicht voraussetzenden aufzutreten können. Merk schon während der klinischen Behandlung. Aktionsarten. Stellt von längeren Spazierungen. (BÜCKER) anders zweier.

...stalt von längeren Spitziergängen bei insulinerten Zuckerkranken vorzu  
nehmen (BROOKS)  
Besonders zweckmäßig und in dieser Richtung die arbeitstherapeutischen Ein  
richtungen wie sie KATSON u. Milarb (Zusammenf. bei KATSON sowie HAYSE  
u. SPICKERHARTZ) in vorbildlicher Weise in seinen Diabetikerheimen in Garz  
und Pugen und nach dem letzten Kriege in Karlsburg bei Greifswald getroffen  
haben Hier sind Arbeitsmöglichkeiten jeder Art vorhanden und können je nach  
dem Befunde des einzelnen Zuckerkranken auf und unter ärztlicher Auf  
sicht dosiert werden Dabei sind natürlich auch die Kreislauforgane genau zu  
kontrollieren (BRUCH u. SCHULTZ)



*Medikamentöse Behandlung im engeren Sinne* Eines der ältesten Arzneimittel gegen D m ist das *Opium*. Es wurde in den letzten Jahrzehnten vor der Entdeckung des Insulins in langen Kuren verordnet als Dämpfer des Nervensystems das besonders bei labilen Kranken in der Gestaltung des D m eine Rolle spielen kann. NAUNYN (Z) empfahl es sehr ferner nochmal in der Insulinära (1911) PETREY (Z) in Mengen von  $5 \times 8$  Tropfen Tct opu simpl oft monatelang zur Unterstützung seiner Fetttherapie.

Heute wird es wohl kaum noch verwendet, zumal es der bei Diabetikern sowieso schon oft vorhandenen Verstopfung Vorschub leistet. Dagegen sind kleine *Luminalmengen* (0.05 oder Luminaletten) oder *Somnifen* Adalin oder sonstige Beruhigungsmittel besonders bei sehr nervösen Kranken auch für den Zuckerhaushalt von Vorteil. C v NOORDEN gab es in den ersten Tagen der klinischen Behandlung fast regelmäßig.

Erwähnt sei weiter das *Gynergen* das tatsächlich manchmal einen Syntroph bzw. Galegineffekt besitzt und vereinzelt sogar die Insulinwirkung verstärken kann (PELLEWEIN, BUSANO, MASINI, MORELLI (zit bei BERTRAM), MAYERHOFER empfahl das *Bellergal* GERL zur Herabsetzung der Schilddrüsenaktivität *Agontan* stöße. Zu dem gleichen Zwecke wurden auch Thiorazilverbindungen verwandt besonders nachdem HOUSSAY und MARTINEZ damit beim Alloxandibetes einen sehr günstigen Effekt erzielen konnten. Blutzuckersenkungen lassen sich auch mit allen möglichen anderen Medikamenten wie Salicylpräparaten, Diuretin, Pyramidon usw. herbeiführen sind aber ohne therapeutische Bedeutung.

Auch *Spurenelemente* sind zu therapeutischen Versuchen verwandt worden wie Nickel Kobalt (BERTRAND u. MACHBOEUF), Tallium (BUSCHKE) vor allem aber Kupfer (Lit. und eigene Versuche bei SCHNETZ).

10–20 mg Cu führen nach SCHNETZ zu einer Senkung der diabetischen Hyperglykämie und Glykosurie und bei langdauernden Gaben zu einer Insulinersparnis bis zu 40 E, die mit Aussetzen der Cu Therapie wieder verlorengelht. Später ist diese wohl nicht ganz bedenkenfreie Metalltherapie meines Wissens nicht weiter verfolgt worden.

Erwähnt sei in diesem Zusammenhange auch die von DIEVST (unter KNIPFRO) inaugurierte *Alkalitherapie* zur Beseitigung einer hartnäckigen Restketonurie und Pestglykosurie. Er verwandte dazu vor allem die Salzmischung Septelen 6 enthaltend Natriumcitrat, Natriumtartrat, Natriumsulfat, Natriumphosphat und Natriumcarbonat in Mengen von  $3 \times$  täglich 1 Tee bis Kinderlöffel in Wasser.

LASCH u. BOLLER, KJENLE u. STORTI sahen gleichfalls günstige Wirkungen auf Alkalireserve, Harnammoniak und Blutzucker. Wir haben bei scharf eingestellten Kranken keine sicheren Erfolge beobachtet und diese Therapie bald aufgegeben, zumal sie den Kranken meist widerstrebt und der gewünschte Erfolg auch auf andere Weise zu erreichen ist.

Auch eine Unmenge anderer Stoffe sind mit wechselnden Resultaten bei Diabetikern versucht worden [weitere Angaben bei C v NOORDEN u. ISAAC SCHNETZ u. E. GRAE (Z)] praktisch therapeutische Bedeutung haben sie aber bisher nicht gewonnen.

Zum Schluß sei noch die *Proteinkörpertherapie* von G. SINGER erwähnt die aber heute wohl auch nur noch historisches Interesse besitzt. Er injizierte Kaseosan und sah dabei günstige Einwirkung auf die Glykosurie selbst bei Gangrän und Abscessen.

Die ganz überwiegende Zahl der Nachuntersucher vor allem FALTA u. HOLLER, BERTRAM v. NOORDEN (Lit. bei BERTRAM) kamen zu einer Ablehnung der

Bei der Übertragung dieser an normalen Tieren gewonnenen Beobachtungen auf den diabetischen Menschen ist natürlich größte Vorsicht am Platze zumal hier entsprechend große Mengen wie beim Tiere nicht in Betracht kommen. Weitere Untersuchungen für jede einzelne Quelle bei genau eingestellten Kranken müssen hier noch Klarheit schaffen.

Das Baden in den betreffenden Quellen dürfte trotz des allgemein wohltuenden Effektes unwirksam sein. Vielleicht verhalten sich sehr heiße Bäder dabei etwas anders. KESTERNAU u. BLOMMANN fanden dabei in leichten Fällen Toleranzsteigerungen in schweren dagegen Verschlechterungen der Stoffwechsellaage. Wenn auch die günstigen Wirkungen solcher Bädereien im einzelnen sich schwer analysieren lassen, so ist doch der Effekt bei geeigneten Kranken unbestreitbar.

In Betracht kommen nur leichte und mittelschwere Fälle ohne Kreislauf- und Nierenkomplikationen am besten nach vorheriger genauer Einstellung zu Hause oder in einem Sanatorium an Ort und Stelle. Schwere Fälle können sich ver- schlechtern, wofür allerdings der Genuß der Quellen kaum verantwortlich zu machen ist.

Leider gehen die günstigen Erfolge solcher Bädereien im häuslichen Mibeu oft mehr oder weniger rasch wieder verloren. Schuld daran ist meist der Alltag mit seinen Belastungen und Sorgen manchmal auch der Leichtsinn der Kranken, die glauben nach einer erfolgreichen Badekur diätetisch drauflos zundigen zu dürfen.

Schließlich noch ein Wort über *seklimatische Kuren*. Das allgemein günstige Milieu vor allem die Ausspannung, tun auch hier oft ihre gute Wirkung. Der eigentliche Klimafaktor (reine Meereluft) Sonnenbestrahlung Wind usw. lassen sich auch hier nicht analysieren. Auch die Bädernwirkung ist schwer zu beurteilen. Längere kalte Seebäder und zu widerraten vor allem bei mittelschweren und schweren Fällen, da hier *CONSERVATION* Zunahmen von Blut und Harnzucker manchmal sogar Auftreten von Ketonurie etc.

# 77) Versuche einer chirurgischen und röntgenologischen Behandlung des Diabetes

Von der chirurgischen Behandlung diabetischer Komplikationen und Begleitkrankheiten war schon kurz die Rede. Wir sahen daß ihr Indikationsgebiet dank dem Insulin sehr wesentlich erweitert werden konnte und andererseits die Erfolge dieser Therapie sehr zugenommen haben. An dieser Stelle ist noch die Frage zu besprechen ob auch das Grundleiden der Diabetes selbst einer chirurgischen Behandlung zugänglich ist. Für die Fälle in denen ein echter Diabetes zu seinen Ausgang genommen hat ist sie ohne weiteres von der Frage von Latenzwerden der Krankheit vereinzelt sogar mindestens ein

Fine kausale Therapie liegt auch in den seltenen Fällen von primär hypophysärem oder epirenalem Diabetes infolge Tumor oder Hyperplasien vor. Gelingt deren restlose Beseitigung so kann es zu weitgehenden Besserungen oder völligen Heilungen kommen (Lit. im Kongreßreferat von L. GRAPE).  
Darüber hinaus ist auch versucht worden bei nicht chirurgischen Erkrankungen des Pankreas operativ anzugehen. Der Antagonismus von innerer und äußerer Pankreassekretion legte den Gedanken nahe durch partielle Ligatur der Ausführungsgänge der Bauchspeicheldrüse eine vermehrte Insulinproduktion herbeizuführen. ALLEY scheint zuerst diesen Gedanken ausgesprochen zu haben. MANSFELD u. Mitarb. haben ihn unabhängig von ALLEY in die Tat umzusetzen

Die Art der Arbeitsleistung kommt erst in zweiter Linie. Sie muß gleichmäßig und langsam sein am besten in Form von Spaziergängen, Tennisspielen oder Golf. Stoßweise Kraftaufwendungen selbst mit Pausen wie z. B. das Pudern scheinen ungünstiger zu wirken. Wettkämpfe sind bei insuliniierten Diabetikern unter allen Umständen verboten, wenn auch solche Kranke ganz selten einmal bei internationalen Tennissetkämpfen gesiegt haben.

### §§) Die balneologisch-klimatologische Behandlung

Der Einfluß physikalischer Faktoren auf die Zuckerkrankheit darf nicht allzu hoch bewertet werden. Es unterliegt keinem Zweifel, daß Reisen, Hochgebirgsaufenthalte, Badekuren oft zumal bei Leichtkranken sehr günstig wirken, indem sie die  $Kh$  Toleranz steigern. Die Hauptsache dabei dürfte das *procul negotius* sein. Das gilt besonders für nervöse, abgehetzte Großstadtmenschen mit beruflicher Überbelastung und hoher Verantwortung. Die Entspannung des Nervensystems wirkt auch auf den Kohlenhydratstoffwechsel günstig ein, ziemlich gleichgültig, an welchem Orte sie erfolgt. Im ganzen habe ich den Eindruck, daß klimatisch das Gebirgsklima am meisten leistet, vor allem das Hochgebirge, wenn es auch sonst gut vertragen wird. Dabei ist es wie auch für die Erholung, sonst für die Zuckerkranken viel zweckmäßiger, an einem oder zwei Orten zu bleiben, als umherzureisen. Der Diabetiker, der eine bestimmte Diät einhalten muß, ist auf Reisen ungünstig daran, denn nicht jeder wird die Energie und Sorgfalt eines meiner Schwerkranken haben, eine Waage mitzunehmen und auf dem Hotelzimmer jede Mahlzeit abzuwiegen. Deshalb gehören Schwerkranke, wenn sie an fremde Orte verreisen wollen, entweder in Sanatorien oder in Badeorte, die ganz auf die Behandlung eingestellt sind. Gerade die letztere Tatsache ist die, welche das zuckerkranken Publikum z. T. unabhängig von den jeweiligen Badern und Trinkquellen in gewisse Badeorte zieht.

In letzterer Richtung kommen in Betracht die Hochsalzquellen von Homburg, Kissinger, Salzschlirf u. a. die alkalisch-sulfatischen Wasser von Karlsbad, Marienbad, Mergentheim, Tarasp, Bertrich usw. sowie die einfach alkalischen Wasser wie in Neuenahr, Salzbrunn, Vichy. ARNOLDI u. ROUBITSCHKE fanden in einigen Fällen für das Karlsbader Wasser Senkungen des Blutzuckerspiegels und Erhöhung der Alkalireserve.

Ähnliches berichteten KUHNAU, STRANSKY u. WIPNICHOWSKI. Bei dem Kissinger *Palou* haben wir das bei genau eingestellten Zuckerkranken in unserer damaligen balneologischen Forschungsstelle nicht feststellen können (GRATZ).

Auch in Tierexperimenten hat man diese Frage geprüft. So sah STRANSKY nach Darreichung von Karlsbader Sprudel bei nicht diabetischen Kaninchen und Patten Glykogenanreicherungen in der Leber und eine gesteigerte Wirkung von Leber- und Serumfermenten. Aber das galt nur für einen Teil der Tiere und die Ausschläge waren auch da nur gering und nicht über jeden Zweifel erhaben. (GEIGER u. KROFF, WIPNICHOWSKI (unter Vogt) untersuchten bei Kaninchen, die auf eine gleichmäßige Kartoffelstandardkost eingestellt waren, in 8-tägigen Perioden den Einfluß der verschiedensten alkalischen Quellen, die in Mengen von 30–50 cm<sup>3</sup> durch Schlundsonde beigebracht wurden, auf den Nuchternblutzucker und die Blutzuckerbelastungskurven. Letztere waren stets erniedrigt. Merkwürdigerweise erwiesen sich die entsprechenden Salzmischungen als unwirksam.

Es ist sehr schwer, diese zweifellos günstige Wirkung der nativen Quellen auf den  $Kh$  Umsatz zu erklären. Ich möchte ebenso wie der sehr kritische MINKOWSKI, ARNOLDI u. ROUBITSCHKE, GEIGER u. KROFF an Änderungen im Elektrolytgleichgewicht denken, wobei allerdings schwer zu sagen ist, auf welche Weise diese Änderungen die Stoffwechselwirkungen zustande bringen.

Bei der Übertragung dieser an normalen Tieren gewonnenen Beobachtungen auf den diabetischen Menschen ist natürlich größte Vorsicht am Platze, zumal hier entsprechend große Mengen wie beim Tiere nicht in Betracht kommen. Weitere Untersuchungen für jede einzelne Quelle bei genau eingestellten Kranken müssen hier noch Klarheit schaffen.

Das Baden in den betreffenden Quellen dürfte trotz des allgemein wohltuenden Effektes unwirksam sein. Vielleicht verhalten sich sehr heiße Bäder dabei etwas anders. KESTERMAN u. BURGMANN fanden dabei in leichten Fällen Toleranzsteigerungen in schweren dagegen Verschlechterungen der Stoffwechsellage. Wenn auch die günstigen Wirkungen solcher Bädereien im einzelnen sich schwer analysieren lassen, so ist doch der Effekt bei geeigneten Kranken unbestreitbar.

In Betracht kommen nur leichte und mittelschwere Fälle ohne Kreislauf und Nierenkomplikationen am besten nach vorheriger genauer Einstellung zu Hause oder in einem Sanatorium an Ort und Stelle. Schwere Fälle können sich vor schlechtern wofür allerdings der Genuß der Quellen kaum verantwortlich zu machen ist.

Leider gehen die günstigen Erfolge solcher Bädereien im häuslichen Mibeu oft mehr oder weniger rasch wieder verloren. Schuld daran ist meist der Alltag mit seinen Belastungen und Sorgen, manchmal auch der Leichtsinns der Kranken, die glauben nach einer erfolgreichen Badekur diätetisch drauflos sundigen zu dürfen.

Schließlich noch ein Wort über *seriklimatische Kuren*. Da allgemein günstige Witterung vor allem die Ausspannung tun auch hier oft ihre gute Wirkung. Der eigentliche Klimafaktor (frische Meeresluft) Sonnenbestrahlung Wind usw. lassen sich auch hier nicht analysieren. Auch die Baderwirkung ist schwer zu beurteilen. Längere kalte Seebäder sind zu warraten vor allem bei mittelschweren und schweren Fällen, da hier CLASCHWITSZ Zunahmen von Blut und Harnzucker manchmal sogar auftreten von Ketonurie sah

# 77) Versuche einer chirurgischen und röntgenologischen Behandlung des Diabetes

Von der chirurgischen Behandlung diabetischer Komplikationen und Begleitkrankheiten war schon kurz die Rede. Wir haben daß ihr Indikationsgebiet dank dem Insulin sehr wesentlich erweitert werden konnte und andererseits die Erfolge dieser Therapie sehr zugenommen haben. An dieser Stelle ist noch die Frage zu besprechen, ob auch das Grundkiden der Diabetes selbst einer chirurgischen Behandlung zugänglich ist. Für die Fälle in denen ein echter Diabetes von Verletzungen Blutungen Abszeßbildungen Tumoren Cysten usw. des Pankreas sein a Ausgang genommen hat ist sie ohne weiteres zu bejahen und man sieht dabei hin und wieder erhebliche Besserungen, vereinzelt sogar mindestens ein Latentwerden der Krankheit.

Eine kausale Therapie liegt auch in den seltenen Fällen von primär hypophysärem oder epineuralem Diabetes infolge Tumor oder Hyperplasien vor. Gelingt deren rem oder epineuralem Diabetes infolge Tumor oder Hyperplasien vor. Gelingt deren restlo e Beseitigung, so kann es zu weitgehenden Besserungen oder völligen Heilungen kommen (Lit. im Kongreßreferat von E. GRAFE).

Darüber hinaus ist auch versucht worden bei nicht chirurgischen Erkrankungen des Pankreas operativ anzugehen. Der Antagonismus von innerer und äußerer Pankreassekretion legte den Gedanken nahe durch partielle Ligatur der Ausführungsgänge der Bauchspeicheldrüse eine vermehrte Insulinproduktion herbeizuführen. ALLY scheint zuerst diesen Gedanken ausgesprochen zu haben. WANSFELD u. Mitarb. haben ihn unabhängig von ALLY in die Tat umzusetzen

versucht. Es gelang ihnen auch in einzelnen Fällen bei Hunden Blutzucker senkungen sowohl nüchtern wie nach Kohlenhydratbelastung herbeizuführen. Die meisten Nachprüfer vermochten sich allerdings nicht von einer sicheren Wirkung zu überzeugen. Insbesondere haben WAGNER u. PRIESEL (Z) sich sehr skeptisch geäußert. Beim Menschen ist die Methode gar nicht zur Anwendung gekommen.

Einen anderen Weg haben MANSFELD u. SCHMIDT beschritten. Von dem Gedanken ausgehend, daß auch die Speicheldrüsen reichlich Insulin enthalten und ihrem Bau nach abgesehen natürlich von den LANGENHANSschen Inseln dem Pankreas sehr nahe stehen, haben sie die Parotisausführungsgänge bei Hunden mit SANDMEYERSchem Diabetes unterbunden und einen günstigen Einfluß auf Blutzucker und Glykosurie gesehen.

V. ANGLAN, SEELIG u. GOHRBANDT haben z. T. unter Ausarbeitung besonderer Verfahren, die vor allem Fistelbildungen verhindern sollten, auch beim Menschen entsprechende Versuche gemacht. Sie haben aber zu keinem befriedigenden Ergebnis geführt.

Im ganzen gibt es nur wenig Fälle, in denen schließlich als letztes Mittel das Heil in einem operativen Eingriff gesucht wird. Dahin gehören hin und wieder Kranke mit schwerster Insulinresistenz. In einem derartigen Falle von CHABANIEF, BREEHANT u. DONOSE gelang es diesen Autoren bei einem lange beobachteten 58-jährigen Diabetiker, dessen K.H. Stoffwechsel nicht einmal mit 360 bis 390 E Insulin bei nur 90 g K.H. zu regulieren war und sich allmählich noch weiter verschlechterte, durch linksseitige Splanchnicotomie Glykosurie, Hyperlykämie und Ketonurie erheblich herabzudrücken, so daß die ursprüngliche Kost schon bei 90 E Insulin toleriert wurde.

Hinsichtlich anderer, meist erfolgloser chirurgischer Maßnahmen und Versuche bei Diabetikern verweise ich auf die Darstellung von JOSLIN u. Mitarb. (Z 8 709).

Auch Transplantationsversuche mit Pankreas von STONE (zit. bei JOSLIN u. Mitarb.) führten nicht zum Ziele.

In den letzten Jahren haben LUFT u. OLIVECRONA u. Mitarb. einen ganz neuen operativen Weg eingeschlagen. Fußend auf der Entdeckung von HOUSSAY u. Mitarb. über die Besserung evtl. Heilung von D.M. durch Hypophysenexstirpation, haben sie die Hypophysensektomie herangezogen zur Besserung von sehr schweren Diabetes mellitus Kranken mit starken Sekundärschäden. In der neuesten Arbeit (1953) wurde über die Operationsresultate bei 20 derartigen Patienten im Alter zwischen 20 und 33 Jahren berichtet. In allen Fällen handelte es sich um die schwersten Komplikationen eines Diabetes: Starke Blutdrucksteigerungen, Albuminurie, Proteinurie und Retinopathie. Sieben dieser Kranken starben zwischen dem ersten Tag und 19 Monaten nach dem Eingriff, in den ersten Tagen gewöhnlich an postoperativen Komplikationen, in späteren Fällen an Sepsis, fraglicher Hypoglykämie, Arteriosklerose und Niereninsuffizienz. Die Erfolge in den übrigen Fällen waren im ganzen erfreulich. Der Blutdruck sowohl systolisch als auch diastolisch sank in allen überlebenden Fällen in den ersten Monaten nur wenig, in den folgenden aber immer stärker, zum Teil auf normale oder nur wenig erhöhte Werte ab. Die Herzvergrößerung ging in fast allen Fällen zurück, ebenso die Albuminurie und die Ausscheidung doppelt lichtbrechender Lipide. Die Veränderungen an den Augen ließen sich wie zu erwarten war am wenigsten beeinflussen. Nach Abklingen der Operationsfolgen wurde eine Diät mit 1400 bis 1700 Cal und einem Kohlenhydratgehalt von 120–150 g für Frauen und 1600–2000 Cal mit einem Kohlenhydratgehalt von 150–180 g für Männer verordnet. Der Insulinbedarf war sehr niedrig,  $\frac{1}{4}$  bis  $\frac{1}{2}$  der früheren Werte vor der Operation und lag zwischen 8 und 24 E Protaminzinkinsulin oder Lenteinsulin. Die tägliche Zuckerausscheidung schwankte zwischen 0 und 80 g. Die Kontrolle

des Diabetes mellitus war absichtlich nicht sehr streng um hypoglykämische Attacken die derartige Kranke sehr schlecht vertragen zu vermeiden. In keinem Falle bestand eine Acidose. Eine Substitutionstherapie bestand in Thyroxin, Oestrogenen oder Androgenen, Nebennierenrindenpräparaten oder Desoxycorticosteronacetat. In keinem Falle war eine Verschlimmerung der schweren Komplikationen des Diabetes mellitus nach der Operation festzustellen. Ein definitives Urteil über die Erfolge dieser neuen Therapie ist heute noch nicht möglich, da die Kranken zum großen Teil noch zu kurz in Beobachtung waren. Im ganzen sind aber die Erfolge doch so ermutigend, daß die Berechtigung besteht, diese Therapie in Zukunft in geeigneten Fällen weiter einzuleiten.

Auch die *Röntgentherapie* ist beim D m versucht worden. Sowohl Pankreas wie Hypophyse und Nebennieren sind teils getrennt, teils in Kombination bestrahlt worden und es sind dabei von einzelnen Autoren (STEPHAN, LFSCHKE, BEUMER, HOPFNER, POSINSKI u. QUEDENFELD u. a. (Lit. bei H. MEYER u. BARTELHEIMER)) vereinzelt günstige Resultate mitgeteilt worden, denen völlige Versager von FALTA, FRANCKE, GRAFE, OBERDISSE, POLLACK u. a. gegenüber stehen. Erwähnenswert ist immerhin, daß HURTON, MERLE, MILFLE u. a. durch Tiefenbestrahlungen der Hypophyse, die für Pontgenstrahlen besonders empfindlich ist, die Insulinresistenz herabsetzen konnten.

Ich glaube nicht, daß hinsichtlich der Pontgentherapie des D m heute schon das letzte Wort gesprochen ist, zumal die Dosierung vorläufig noch sehr unsicher ist.

Von einer Pankreasbestrahlung ist wohl wenig zu erwarten, aber in den seltenen Fällen von hypophysärer oder epineural bedingtem D m, in denen chirurgische Eingriffe nicht in Betracht kommen, sollte man m. E. immer wieder versuchen, mit der Strahlentherapie eine Besserung zu erzielen.

Erwähnt sei schließlich noch, daß SCHLIEPHAKE u. Mitarb. mit *Ultraviolett* durchdringung von Schädel (Hypophysen-Zwischenhirngegend) oder Pankreas ja selbst von Extremitäten günstige Wirkungen auf den Kohlenstoffwechsel bei Zuckerkranken erzielen konnten. Über die praktisch therapeutische Brauchbarkeit dieses Verfahrens, das als Dauereingriff sich wohl nicht eignet, läßt sich heute noch kein Urteil bilden.

### 99) Psychotherapie

Auf die außerordentlich große Bedeutung der Psyche für die Gestaltung des D m, besonders bei labilen Neuro- und Psychopathen, vor allem Frauen, hat schon NAUNY (Z) hingewiesen. Schon im 1. Kapitel dieser Diabetesdarstellung (S. 599) kam zum Ausdruck, daß die Zuckerkrankheit manchmal bei einem in der Anlage bereits vorhandenen D m durch ein sehr schweres psychisches Trauma, akuter oder chronischer Art, zur Auslösung gebracht werden kann, wenn es sich auch gewiß um seltene Fälle handelt (GRAFE (Z)).

Weit häufiger ist die Verschlimmerung einer bereits bestehenden Krankheit durch psychische Faktoren, wozu manchmal nur eine traurige Nachricht oder ein unerfreulicher Besuch gehört. In der Regel ist die Verschlechterung der Stoffwechselligkeit nach 1—2 Tagen abgeklungen, aber sie kann in seltenen Fällen auch einen dauernden Charakter annehmen.

Die große Bedeutung des psychischen Faktors bei manchen Zuckerkranken läßt sich alteren Hypnoseversuchen von GROOV entnehmen. Bei geeigneten Kranken konnte durch die Suggestion schwerer psychischer Traumen eine stundenlang andauernde Hyperglykämie, vereinzelt auch Glykosurie erzeugt werden. War der Inhalt der Suggestion erfreulich, so trat der gegenteilige Effekt auf. In ähnlicher Weise läßt sich auch bei Gesunden durch Hypnose auf den Gesamtstoffwechsel und die Magensaftsekretion eine Einwirkung erreichen.

Eine außerordentliche Rolle spielt bei den meisten Zuckerkranken die Angst weil sie sich von einem unheilbaren frühzeitig zum Tode führenden Leiden bedroht fühlen. Hier muß der Kranke mit aller Energie und immer wieder darauf hingewiesen werden daß der gut eingestellte Zuckerkranke heute im Durchschnitt fast so lange lebt wie der Nichtdiabetiker.

Gerade beim Zuckerkranken spielt das ärztliche Gespräch (MAUZ) eine wichtige und oft besonders wohlthätige Rolle.

BERTRAM (Z) hat durchaus recht wenn er in der letzten Auflage seines Diabetesbuches (1953 S 150) schreibt: Wir müssen erreichen daß das Gefühl des Krankseins aus seinem Gesichtskreise verschwindet.

Dies erstrebenswerte Ziel wird wenn überhaupt fast nur bei leichten nicht insulinbedürftigen oder erfolgreich oral behandelten Zuckerkranken zu erreichen sein.

Unterstützend wirkt manchmal das autogene Training von J. H. SCHULZ mit seinen Entspannungsübungen. Die große Psychotherapie kommt wohl nur ganz selten in Betracht.

Eine Sonderfrage die auch psychisch von Bedeutung ist betrifft die Harnuntersuchung durch den Kranken selbst. Die Beantwortung hängt ganz von dem Charakter des Kranken und seiner psychischen Einstellung zu seinem Leiden ab. Treibt er Vogelstraußpolitik so soll man ihn gewahren lassen aber häufiger untersuchen da der dann meist vorhandene Leichtsinnsgefahr mit sich bringen kann.

Will der Kranke wissen wie es mit ihm steht so soll er ruhig täglich seinen Urin untersuchen. Ein günstiger Befund beruhigt ihn ein ungünstiger führt ihn sofort zum Arzte der die nötige Korrektur bei der Behandlung vornimmt und so auch zur Beruhigung beiträgt.

Die Münchener medizinische Poliklinik besitzt eine besondere psychosomatische Beratungsstelle in der auch der Diabetiker behandelt wird. Über die Ergebnisse haben kürzlich ROSE u. MITARB berichtet.

## Literatur

(vgl. auch die Angaben in den vorhergehenden Therapiekapiteln)

### Anderweitige Therapie

#### 1. Medikamentöse Therapie

ACRELLIS J. D. Diabetes 6 40 (1957) — ADLER Klin Wschr 1934 493 — ALLEN F. M. J. Amer. Med. Assoc. 1927 1577.

LA BARRE J. La sécrétine. Paris: Masson & Cie 1936 — BARTELEMEYER H. Extramurale hormonale Regulatoren im diabetischen Stoffwechsel. Erg. inn. Med. 59 595 (1940) — BASTENIE P. A. u. a. Action diabétogène des doses thérapeutiques de cortisone. Ann. d'Endocrin. 12 767 (1951) — BECHERT. Münch. med. Wschr. 1938 1231 — BERTRAM F. Dtsch. Arch. klin. Med. 168 76 (1927) — Klin. Wschr. 1939 1909 — BERTRAM F. u. MITARB. Dtsch. med. Wschr. 1955 1453 1956 214 — BERTRAND G. et M. MACHBONUF. C. r. Acad. Sci. Paris 182 1004 183 257 (1926) — BEST C. H. The hypotrophic factors. Acta med. scand. (Stockh.) 131 303 (1948) — BIRÖ G. Oestrogentherapie bei Diabetes mellitus. Wien. Klin. Wschr. 1950 562 — BUSCHKE A. Klin. Wschr. 1936 1046.

COLLIP J. B. J. of Biol. Chem. 57 65 (1933) — CONN J. W. L. LAWRENCE and M. W. JOHNSON. Studies upon mechanism involved in the induction with adrenocortrophic hormone of temporary diabetes mellitus in man. Proc. Amer. Diab. Assoc. 8 215 (1948) — CREUTZFELDT W. Dtsch. med. Wschr. 1956 21 22 — Münch. med. Wschr. 1956 409.

DALE H. H. u. DUDLEY. Klin. Wschr. 1928 161 — Diabetes 6 1—9 (1957) — DIENST C. Klin. Wschr. 1939 1614 — Alkalibehandlung des Diabetes. Klin. Wschr. 1941 858 — DUNCAN G. zit. nach W. FALTA. Wien. Klin. Wschr. 1936 62.

EICHHOLZ F. Lehrbuch der Pharmakologie. Berlin-Cottbus-Heidelberg: Springer 1953 6. Aufl. — EPPINGER H. E. MARKU F. WAGNER. Klin. Wschr. 1925 85 89 — LEHRHARDT G. Naturwissenschaften 43 93 (1956).

FEIGENHEIMER (unter PEFTWEIN) Über die Behandlung von Diabetikern mit Guanidinderivaten Inaug Diss Würzburg 1939 — FERNER H u W PUNKE Dtsch med Wschr 1936 331 — FRANK F Klin Wschr 1936 100 1936 1996

GATES E W Cholinesterase in the treatment of one hundred patients with diabetes mellitus J Amer Med Assoc 14 1136 (1930) — GIKEL F Wien klin Wschr 1944 161 — GIORDANA A Effect of folliculin alone and with insulin on the blood sugar curve in diabetes Stud Facult Series 10 67 (1947) — GRIFFITH M Uric acid diabetes J of Biol Chem 1 853 (1948)

HERBRAND W u H H JÄGER Das Adenylsäuresystem Berlin Rosenmeier & Sanger 1943 — HOUNSAY B A and C MARTINEZ Science 103 548 (1947)

JANBON M et autres Montpellier Med 13 23-24 (1943) — JOSLIN P Furtherance of treatment of diabetes mellitus J Amer Med Assoc 139 1 (1949)

KHATWA H A and M KINAWI The effect of vitamin I on the metabolism of carbohydrates in diabetic and normal persons J Roy Egypt Med Assoc 337 (1950) — KJENLE F u P STORTI Über die therapeutische Wirkung von alkalisierendem Salzgemisch beim Diabetes Zbl inn Med 1941 45 — KOHLER V u A FLECKENSTEIN Die Stellung des Desoxycortisonacetats im normalen und pathologischen Kohlenhydratstoffwechsel Diabetes mellitus und Desoxycortisonacetat Dtsch Arch klin Med 191 5/8 (1944)

LASCH F u R BOLLER Z exper Med 94 H 98 H 4 — LAZAROW A Protective effect of glutathione and cysteine against alloxan diabetes in rat Proc Soc Exper Biol & Med 61 441 (1948) — LEWIS J J Diabetes and the insulin administration problem Physiol Mag Rev 29 75 (1949) — LOUBATIERES C r Soc Biol (Paris) 134 766 830 (1944) Weitere Arbeiten zit bei CREUTZFELDT

MAIER WEINERTSGRUN D Med Klin 1933 433 — MARKES S Dtsch med Wschr 1938 971 — MASKE H Dtsch med Wschr 1936 21 — MORAWITZ P Münch med Wschr 1936 5/1 — MARCUS J and b GLOTZER Estrogens in diabetes N Y State J Med 48 1461 (1948)

PARR L J A and E A STRIPTON Med J Austral 1941 289 — PETERS H Dtsch med Wschr 1936 370 — PETRIDES PL Padutin Kalikrein b im Diabetes Klin Wschr 1944 749 — Depotbehandlung mit Sexualhormonen bei Diabetes mellitus Arch Int Med 1 560 (1950) — Versuch einer Behandlung des Diabetes mellitus als Regulationsstörung mit Sexualhormonen in Depotform Z Gynak 463 (1950)

PEINWEIN H Beitrag zur Pharmakologie und Therapie der Guanidine Verh dtsch Ges inn Med 192 19 243 — RITZMANN H Beiträ zur Diabetesbehandlung Hippokraties 21 161 (1930) (betrifft Insulin) — POOT H F and others Diabetes 6 74 (1937)

SCHALTENBRAND G Die Krankheiten des Nervensystems Lehrb d inn Med 3 Aufl Bd 1 4/0 (1934) — SCHMETZ H Verh der 14 Tag der Ges für Verdä u Stoffwkrh Stuttgart 9 964 1938 — SINGER G Die Reizkörpertherapie des Diabetes mellitus Wien 1919 — SOKKA K H Pflanzliche Ersatzstoffe für Insulin Natur u Nahrung 4 2 (1950) — STAUB H Z klin Med 107 607 (1958) — STÖVER W H Steroid hormones in extrapancreatic diabetes J Med Soc N Jersey 43 447 (1948) — Symposium über Wirkungen von Sulfanyl Harnstoff Derivaten Metabol 5 7 7-9/7 (1950)

THONE H Erfahrungen mit Sepdalen 6 in der Behandlung des Diabetes mellitus Dtsch med Wschr 1944 96

VETTER H Über insulin synergistische Wirkung des Desoxycortisonacetats Wien Z inn Med 31 26 (1930) — Über insulin synergistische Wirkungen des Progesterons Wien Z inn Med 31 3 0 (1930) — VOGLERMAN A Effect of a tocopherol in diabetes mellitus J Clin Endocrin 8 693 (1948) — VON KERNEL J und J KIMMIG Klin Wschr 1941 1

WATANABE S J of Biol Chem 33 (1918) — WHITTAKER H Amelin for diabetes Brit Med 1 149 546

#### Arbeitstherapie 3 bahn olog sch klimatologisch E handlu g

4 I eren he chi ursacher u d rontgenologisch r Beha dl g u Pa jchoth rapy

ALLEN F M Studies concerning Glycosuria and Diabetes Boston Leonard 1913 — ALLEN F STILLMAN and FITZ TOSAKI Glycosuria in the treatment of diabetes New York 1919 11 463 Pockefell u Inst — AROLDI A u RUTSCHKE Münch med Wschr 1933 09 — ANGLAN V Laut schriftlicher Mitteilung

BÄNKE H J u K SPICKERPAUFL Leitungs-fähigkeit und Arbeitsersatz der Zuckerkranken Leip Geor Thme 1940 — IOWSKOW CHR u SLADOVIC Dtsch med Wschr 1910 589 — BRATCH F u SCHULTZ Klin Wschr 1933 18 — BURGER M Z exper Med 5 10 (1916) — Arch exper Path u Pharmacol 5 3 (1920) — BURGER M u KRAMER Klin Wschr 1934 43

CHADANIER H J BRAHANT et R DONOSE Presse med 1933 753 — CURSCHMANN H Zur vergleichend n Physiologie und Pathologie der Seeklimafaktoren Dtsch med Wschr 3 H 5 (1949)

FRANKE W Dtsch med Wschr 1936 40



GEIGER O u KROFF Arch exper Path u Pharmacol 147 281 (1930) — GIGON A Z exper Med 40 1 (1924) — GRAFE E Balneologie 4 216 (1937) — Zur Beurteilung des Zusammenhanges von Stoffwechselkrankheiten mit Unfall und Kriegsbeschädigungen Munch med Wschr 1953 Nr 15 448 — GRAFE E u H SALOMON Über den Einfluß der Muskelarbeit auf die Intensität der Zuckerverbrennung beim Diabetiker Dtsch Arch klin Med 189 369 (1922)

HOSE u Mitarb Ergebnisse der psychosomatischen Diabetes Forsch Psyche 9 815 (1955) — HUTTIL Bruns Beitr 163 206 (1936) — HUTTIG H Amer J Roentgenol 33 813 (1936)

JOSLIN E P New England J Med 231 442 4 6 (1946)

KATSCH G Die Arbeitstherapie der Zuckerkranken Erg physik diat Ther 1 1 (1939) — KESTERMANN G u BURGMANN Z physik Ther 41 191 (1931) — KRATNIK u MULLER Klin Wschr 1935 1040 — KUHNAU J Med Welt 1937 510

LUFT P H OLIVECROWA and others Brit Med J 752 (1955)

MANDL F Die chirurgische Behandlung des Diabetes In K BOLLERS Diabetes (Z) 5 632 1950 — MANSFELD G Klin Wschr 1925 2378 — MANSFELD G u SCHMIDT Klin Wschr 1925 1457 — MEYER H Lehrbuch der Strahlentherapie 1926 — MILELLA Scritt ital Radiol biol med 3 87 (1936) — MIKOWSKI O Dtsch med Wschr 1920 475

ROOT H W Surgical treatment of diabetes and pancreatic surgery bei JOSLIN u Mitarb Z) 8 Aufl S 709 1946

SCHLIEPFAKE E Diskussionsbemerk 54 Kongr der Dtsch Ges für Inn Med 1948 —

SCHLIEPFAKE E u K FABEL Funktionsprüfung endokriner Drüsen mit dosierten Kurzwellenreizen Dtsch Arch klin Med 197 449 (1950) — SCHLIEPFAKE E u J WUST Die Wirkung der Ultrakurzwellen auf den Blutzucker Strahlenther 78 467 (1944) [Literatur] —

SCHULTZ J H Autogenes Training 4 Aufl Leipzig Johann Ambrosius Barth 1940 —

SEELIG u GOHRBRANDT Verb dtsch Ges Chir 1929 — STRANSKY E Biochem Z 991 74 Wien med Wschr 1954 933

TROUSSEAU Med Clin Hôtel Dieu 2 764 (1868)

WHITE P Diabetic children and their later lives in treatment of diabetes by JOSLIN and others (Z) 9 Aufl S 616 1952 — WIENKOWSKI Balneologie 6 262 (1939) — WUNDERLICH Der Diabetes mellitus In Handbuch der Pathologie und Therapie 2 Aufl Stuttgart 18 6

## 11) Diabetikerfürsorgestellen und soziale Probleme des Diabetes (Aufgaben und Erfahrungen)

Die klinische Behandlung eines Zuckerkranken wird stets nur eine Episode in einem Leiden sein und sie kommt im allgemeinen nur für insulinbedürftige Diabetiker in Betracht, sei es daß es sich um akute Gefahren wie im Koma, Praxoma oder bei schweren Infekten handelt oder daß die Einstellung auf Insulin oder orale Präparate aus den verschiedensten Gründen zu Hause nicht möglich ist, was für die Mehrzahl der Zuckerkranken gelten dürfte. Das Schicksal der Kranken wird immer zu Hause entschieden und hängt hier sehr wesentlich von der Einsicht, wissenschaftlichkeit und Sorgfalt der Patienten ab. Der Arzt kann nur Anweisungen geben und überwachen, d. h. immer wieder in kleineren oder größeren Abständen die Stoffwechsellaage überprüfen und die Kranken in ihrer Lebens- und Ernährungsweise beraten.

Wenn auch die Harnzuckeruntersuchungen zur Hauptorientierung die wichtigsten sind, so kommen wir doch heute nicht ohne periodische Blutzuckerbestimmungen aus.

Auch der praktische Arzt ist im allgemeinen nicht in der Lage, sie in seinerprechstunde durchzuführen. Leider hat er auch heute noch oft eine Scheu vor der im unheimlichen und oft recht schwierigen Behandlung dieser komplizierten Krankheit und ist vielfach froh, aus der ihm daraus erwachsenen Verantwortung für solche Kranke entlassen zu werden.

Alle diese Tatsachen und Erwägungen haben dazu geführt, Diabetikerberatungsstellen oder Fürsorgestellen zu errichten. GOTTSCHALK hat zuerst 1931 in Stettin eine solche gegründet und heute überzieht ein engmaschiges Netz solcher Einrichtungen

ganz Westdeutschland und zum Teil allerdings in geringem Umfange auch die Ostzone. Über eine besonders glänzende umfassende Organisation verfügt Berlin (GREIF BERNHARDT) die vor dem zweiten Weltkriege über 15000 Zuckerkrankte betreute. Sehr groß ist auch die D m Ambulanz am Friedrichstädtischen Krankenhaus in Dresden unter ROSTOSKI mit über 2000 Diabetikern.

Meist sind solche Stellen Kliniken, Polikliniken oder Krankenhäusern angegliedert. Vielfach sind sie aber auch wie besonders in Großstädten selbständige von gut ausgebildeten Fachärzten geleitete Institutionen. Leider sind sie vielfach an kleineren Orten und in vorwiegend ländlichen Gebieten noch nicht immer ihrer Aufgabe gewachsen.

Gedacht sind sie ursprünglich als Beratungsstellen für die Kranken und ihre Ärzte, welche die Hauptträger der Behandlung sein sollten. Auch heute noch ist es der Idealzustand, daß Hausarzt und Fürsorgestellen Hand in Hand arbeiten. Allerdings hat es sich besonders seit dem Kriege und den Nachkriegsjahren immer mehr eingebürgert, daß auch ein großer Teil der ambulanten Behandlung stillschweigend an die Fürsorgestellen überging. Zum Teil ist das durch die schon erwähnte Scheu vieler praktischer Ärzte gegenüber dem D m bedingt, hauptsächlich ist es aber darauf zurückzuführen, daß in den letzten Kriegs- und in den ersten Nachkriegsjahren (bis 1949) nur die Fürsorgestellen die Berechtigung hatten, Lebensmittelzulagen und Insulin zu verordnen. Dieser Teil der sozialen Aufgaben ist glücklicherweise seit der Normalisierung der Ernährung und einer ausreichenden Insulinversorgung in Fortfall gekommen.

Trotzdem sind die meisten alten Kranken den Fürsorgestellen treu geblieben und die sehr zahlreichen Neuerkrankten suchen ihre Hilfe auf und lassen sich von ihnen beraten. Diese Betreuungen sollen sich nicht nur auf diätetische und Insulinverordnungen beziehen, sondern auf alle Punkte, die für den Zuckerkranken von Bedeutung sind, vor allem Informationen über das Wesen und die Entwicklung der Krankheit, ihre Gefahren, Nachkrankheiten, Hauptpflege, körperliche Betätigung, Veranlassung von Heilverfahren usw.

Sehr zweckmäßig ist die Zusammenfassung von Diabetikern in besonderen Unterrichtsstunden, was allerdings mehr bei klinischer als bei ambulanter Behandlung in Betracht kommt. Vorbildlich sind in die Richtung die Einrichtungen in Amerika, besonders in Boston, unter der Ägide von JOSLIN u. Mitarb.

Auch die *sozialen Aufgaben* der Fürsorgestellen sind sehr vielseitig. Glücklicherweise sind die Zeiten vorbei, in denen sie mit den Versicherungsträgern (Krankenkassen, Versicherungsanstalten, Fürsorgeverbänden usw.) um die Bezahlung der notwendigen Insulinmengen kämpfen mußten. Heute wissen diese, daß sie dafür die Kosten tragen müssen und weigern sich nicht mehr.

Eine wichtige Aufgabe ist die *Berufsberatung und die Beurteilung der Arbeitsfähigkeit*. Vor der Entdeckung des Insulins wurde fast jeder Diabetiker für invalide erklärt, obwohl das nur bei den schweren Fällen berichtigt war. Das Insulin hat auch hier einen radikalen Wandel geschaffen.

Nach umfassenden Statistiken der UMBERSCHEN Klinik von GEBAUER u. SCHWEDER wurden 73% bei der Berliner Diabetikerzentrale 87% in Garz sogar 90% der männlichen Zuckerkranken als voll arbeitsfähig erklärt [vgl. dazu auch GRAFE (1954)]. Bei den hohen Zahlen durften allerdings wohl Kranke mit Spätkrankheiten von Kreislauforganen und Nieren ebenso alte Leute nicht mit eingeschlossen sein. Vor allem aber gelten die Zahlen nur für Kranke mit kompensiertem Kohlenstoffwechsel. In dem Maße wie letzteres nicht der Fall ist, sinkt natürlich die Arbeitsfähigkeit, aber selbst bei mittelschweren und schweren Fällen dürfte im Durchschnitt die Erwerbsminderung nur 25–30% betragen (CARSTENS GRAFE) (lat. bei DOLL).

Nachkriegsjahren nach KATICK (Leipziger Univ Kl) und Fursorgestelle) das Koma in der Ostzone bei großen Kk Mengen minimalen Fettfraktionen und unzureichender Insulinzufuhr

In prinzipiell der gleichen Weise gestaltete sich nach HIMSOPH der Verlauf der Mortalität in England 20% Abnahme der Mortalität im ersten Weltkrieg 40% im zweiten Weltkrieg wobei fast ausschließlich das Lebensalter über 40 Jahre betroffen war

Schließlich seien noch in diesem Kapitel 2 auch meist von Fursorge tellen ein geleitete Bekämpfungsmethoden erwähnt die *Diabetes drives* und die *Diabetes camps* Es waren das zunächst neue Einrichtungen in USA aber sie haben in den letzten Jahren auch in Deutschland in zunehmendem Maße Eingang gefunden Bei den sogenannten Drives handelt es sich um systematische Untersuchungen größerer Bevölkerungsschichten durch Prüfung von Harnzucker

WILKERSON u KRAHL haben 1947 zuerst solche Untersuchungen in einer kleinen Stadt in New England durchgeführt und dabei die überraschende Feststellung gemacht daß auf 100 bekannte Zuckerkrankte etwa 80—100 *unentdeckte* Fälle kamen Umfassende Untersuchungen an anderen Orten in USA führten im Prinzip zum gleichen Resultat Aus Deutschland berichtete bisher nur SCHLAEK für Teile von Ostmecklenburg über eine ähnliche Enquete

Die Einrichtung der Camps für diabetische Kinder stammt in Amerika von JOSLIN nachdem in Deutschland solche Diabetikerkolonien von KATSOCH schon länger bestanden hatten Der Sinn ist starke körperliche Bewegung der Kinder bei gleichzeitiger Diät und Insulinbehandlung unter ärztlicher Aufsicht

Aus Amerika liegen sehr günstige Erfahrungen über das E P JOSLIN Camp von GABRIELE u MARBLE (1949) sowie STEPHENS u MARBLE (1951) vor Die Kinder entwickelten sich ausgezeichnet Körpergewicht und Körpergröße stiegen im Durchschnitt über die Normalwerte an und der Insulinbedarf sank häufig In den letzten Jahren sind auch in Westdeutschland in zunehmendem Maße solche Ferienlager für diabetische Kinder eingerichtet worden Ich nenne Dunaburg bei Waldahut und Schweigern im Sudschwarzwald (1954) betreut von KRAINICK von der Freiburger Kinderklinik Hoheneck (Mittelfranken) finanziert von der Stadt Nürnberg unter Aufsicht von MEYTHALER vom Stadt Krankenhaus Nürnberg und Weissobrunn bei Weilheim (Obb) betreut von der Münchener Fursorgestelle (STEIGERWALDT) ferner Sachsenheim bei Verden (Aller) betreut von HEDEN (Lit u Angaben über diese Zeitschrift Der Diabetiker Hefte Okt u Nov 1955)

Im Schlußsatz sei noch der Beurteilung der Erwerbsminderung von Zuckerkranken gewidmet Sie beträgt bei gut eingestellten Kranken ohne Komplikationen 25—30% und steigt bei Komplikationen je nach ihrer Art und Schwere bis zu 100% an

### Literatur

*Außerklinische Diabetikerfursorge und soziale Probleme des Diabetes*  
*Erfahrungen über den Verlauf des Diabetes in den letzten Kriegs- und Nachkriegsjahren*

BANSE J H u P SPICKERNAGEL Leistungsfähigkeit und Arbeitseinsatz der Zuckerkranken Leipzig Georg Thieme 1940 — BECKERT W Münch med Wsch 1940 1933 — BERNHARDT Sozialmedizinische Grundlagen der Zuckerkrankheit Berlin S Karger 193 — Z Volksernähr 10 307 (1936) — BURNSTEIN M und MCPATRICKSON Heredity in diabetes Report of five generation of a diabeticfamily South Med J 4, 119 (1949)

CRAIG zit nach DOLL

DOLL H Arch orthop Unfall Chir 37 423 (1937)

GABRIELE A J and A MARBLE Experience with 116 juvenile campers in a new summer camp for diabetic boys Amer J Med Sci 218 161 (1949) — GEBAUER u SCHWEDER Münch med Wsch 1940 1386 — GORTSCHALK A Klin Wsch 1951 15 — GREIFF M

- Diabetisprobleme Leipzig Johann Ambrosius Barth 1940 — GRAFE E u C TROFF Drei  
 jähr e Erfahrungen einer Körperdiabetikerstation Dtsch Mil arzt 9 73 (1944) — GRAFE E  
 Wien med Wschr 1944 933
- HABN H Über di Zuckerkrankheit und ihre H andlung Klin Wschr 1944 641 —
- HERING Personal be Mitteilungen — HINESWORTH H P Proc Roy Soc Med 1949 3 1 —
- HOPKER W Der Einfluß der Kriege und Nachkriegszeit auf den Diabetes mellitus Klin  
 W chr 1949 448
- JOSLIN E P The manage of diabetes in treatment of diabetes (Z) 8 Aufl 113 1946
- KNICK B Dtsch 11 Verordn ung Krich 10 (1930) — Ärztl Forsch 4 211 (1950) —
- KNORPE V Die gegenwärtige Diabetesmorbidity in Deutschland unter besonderer Be  
 rücksichtigung Sachsen-Anhalts Z 1 oes inn Med u Grenz eb 6 73 (19 1)
- LYON Soziale medizinische Grundlagen der Zuckerkrankheit Berlin 11 Karger 1932
- MELLINGHOFF K Organisation Aufgabe und Praxis der Diabetikerfürsorg Öff Gesdh  
 dienst 11 163 (1949)
- OBERDISSE K u BRUEL W itere Untersuchungen über die Ergebnisse der ambulanten  
 Diabetikerbetreuung im Kriege Ther Ge enw 1944 H 7,8 — OBERDISSE K u K FLEK  
 KENSTEIN Der Einfluß der Kriegsernährung auf den Diabetes m litus Dtsch med Wschr  
 1944 717
- RABINOWITCH J M The diabetic in industry (canad Med Assoc J 11 34 (1930) —
- RAUSCH F Ärztl Wschr 1944 681 — PEDETZKY P Die soziale Bedeutung des Diabetes  
 mellitus und seine Berücksicht ungen in sozialmed inscher Hinsicht Dtsch G sundheits  
 wesen 15 280 (1930) — RITSCHL E Diabetikerfürsorg In P BOLLERS Diabetes (Z)  
 33 (1950) — ROSTOSKI O Z f ärztl Fo tbildung 49 439 (1955)
- SCHILLAK V Untersuchungen über die reale Diabeteshäufigkeit Z in Med 1 1049 (1930) —
- Statistisch klinische Diabete frauen Lebensalter — Häufigkeit — In ulinbedarf — Be  
 handlungsfrequenz — Syntropieprobleme Leip 1 (ee t & Portz 1930 — De Diabetes  
 populat on Berlins Manifestation nd Lebensalter Z klin Med 109 3 6 (1933) — TEIGER  
 WALDT F Diabetikerversorgung und Diabetikerschickal während der Kriege und Nach  
 kriegsjahre Arch inn Med 1 13 (1949) — TERNFAS J W and V MARBLE Place and  
 val of summer camps in management of j venl diabetes Amer J Dis Child 8 259  
 (1951) — TRIECK F Med Welt 103 36
- UMBER F Med Welt 1944 649
- WASKOTT M Dt ch med Ws hr 1934 1448 1548 — WHITE P and E P JOSLIN  
 The biology and prevent on of diabetes in treatment of diabetes by JOSLIN u a 9 Aufl  
 8 1130 — WHITE P and C PRINGS Hereditv in diabetes in JOSLIN u Mitarb Treat  
 ment of diabetes 11 Aufl 5 56 1946 — WILKERSON L C and L P KRAHL Diabetes in a  
 New En lanitown J Amer Med A oc 18 909 (1947)

## k) Prognose des Diabetes mellitus

Zur Beurteilung der Beeinflußbarkeit einer Krankheit und der Leistung fähig  
 keit einer Behandlung methode sind folgende Fragen zu beantworten

- 1 Kann eine Heilung herbe igeführt werden?
- 2 Lassen sich erhebliche Besserungen erzielen?
- 3 Wie wird die Mortalität beeinflusst?

Was die Frage der Heilbarkeit de D m angeht so ist zunächst festzustellen  
 daß die uns heute zur Verfügung stehende Therapie das Leiden nicht an der  
 Wurzel anzugreifen vermag Es liegt das im Wesen der Erkrankung wie wir  
 sie heute ansehen Die allgemeine Meinung geht ja dahin daß der Zuckerkrankheit  
 fast stets eine angeborene mei t ererbte Schwäche des In elapparat es zugrunde  
 liegt Strenge Beweise für die Pichtigkeit dieser Auffassung lassen sich allerdings  
 nicht beibringen denn wir verfügen über keine Methode eine solche kongenitale  
 Insuffizienz nachzuweisen che sie zu Krankheit erscheinungen führt Wohl  
 können wir einen latenten D m mit den ver chieden ten Belastungsmethoden  
 erfassen che er zur Manifestation kommt aber das Prälatenzstadium ist uns  
 nicht zugänglich

Ist die ge childerte Auffassung die m W von keiner Seite ernstlich bestritten  
 wird richtig so bedeutet das daß der D m einem Wesen nach unheilbar ist  
 denn eine Konstitution können wir nicht ändern

Unsere Therapie kann erst einsetzen wenn die krankhafte Konstitution beginnt Erscheinungen zu machen. Sie hat dann die Aufgabe den Inselapparat zu entlasten und das Defizit seiner Inkretproduktion durch Zufuhr von außen zu decken und so im günstigsten Fall die subjektiven und objektiven Krankheitserscheinungen zu beseitigen und durch Dauerbehandlung nicht wieder auftreten zu lassen. Auf diese Weise läßt sich in sehr vielen Fällen die Leistungsfähigkeit des Inselapparates steigern was in einer Verbesserung der *Kh* Toleranz und einer Herabsetzung des Insulinbedarfs sich äußert. Nicht nur unsere zweckmäßige Therapie sondern auch das Massenexperiment der *Kriegs* und Nachkriegsunterernährung hat das zustande gebracht (vgl. voriges Kapitel).

Wie weit läßt diese Besserung sich treiben? Kann dadurch ein manifester Diabetes *m* in einen latenten zurückverwandelt werden oder selbst dieser nicht mehr nachweisbar werden?

Theoretisch ist das zweifellos möglich ohne daß man dabei annehmen muß daß die Konstitution sich geändert hat.

Eine Antwort vermag aber nur die klinische Empirie zu geben.

Was sollen wir unter Heilung verstehen? Ich glaube wir müssen da eine absolute und eine relative Form unterscheiden. Absolute Heilung bedeutet völlige Restitutio ad integrum d. h. die Unmöglichkeit auch mit den feinsten Methoden einen manifesten oder latenten Diabetes nachzuweisen wobei die Frage offen bleiben muß ob auch histologisch am Inselapparat keine Veränderungen mehr gefunden werden können. Vorläufig wissen wir darüber noch nichts weil in *W* entsprechende Sektionen die nur durch einen glücklichen Zufall einmal vorgenommen werden konnten bisher noch nicht vorliegen.

Eine relative Heilung liegt dann vor wenn zwar alle subjektiven und objektiven Erscheinungen der Krankheit auch bei starker Belastung des Kohlenhydratstoffwechsels verschwunden sind aber mit feinsten Belastungsproben doch noch eine Schwäche des Inselsystems nachweisbar ist.

JOSEPH (4) hat folgende Kriterien für eine Heilung des *D m* aufgestellt:

1 Die Diagnose muß völlig gesichert sein (wenigstens 0.5% Harnzucker und 130 mg % Blutzucker).

2 Die Dauer der häufig kontrollierten Störung muß mindestens einige Monate betragen.

■ Auch bei Belastungen des Inselapparates mit  $\frac{1}{2}$  der Tageskohlenhydratmenge oder mit 100 g Glucose darf es weder zu Glucosurie noch zu einer pathologischen Blutzuckerkurve kommen.

4 Der *Kh* Stoffwechsel muß mindestens 5 Jahre immer wieder kontrolliert als normal befunden werden.

In der Literatur ist eine große Anzahl von Zuckerkranken beschrieben worden in denen es angeblich und vielleicht auch tatsächlich zu einer klinischen Aushelung gekommen ist. Ich nenne als Autoren PERCIVAL AKEREN, STRIECK, JOHN STPASSE, ILLFENMANN u. WENDT, RICKEL, DERNAUT, V. SCHMIDT, CONN u. Mitarb. u. a. (Lit. bei BOLLER u. CONSTANT). Vielfach wird die Heilung mit einem Fragezeichen versehen. Auch ich kenne solche Fälle aus den letzten Jahren des ersten und zweiten Weltkrieges und kurz hinterher. Besonders eindrucksvoll ist mir in dieser Richtung außerdem eine Beobachtung einer schweren Schußverletzung des Pankreas an die sich eine schwere Abkapselung der Drüse mit mittelschwerem *D m* anschloß mit deren Ausheilung auch die Zuckerkrankheit verschwand und wenigstens 3 Jahre (langer wurde nicht kontrolliert) verschwunden blieb. Belastungsproben mit großen *Kh* Mengen oder Doppelbelastungen nach STAUB TRAUOGOTT wurden leider damals allerdings nicht vorgenommen.

Heilungen sind auch beschrieben bei Sekundärdiabetes nach Tumoren von Hypophyse Nebennierenrinde und BASEDOW wenn es gelang die e völlig zu reetrieren (lat und eigene Beobachtung bei OBERDISSE und Ref. rat von GRAFE) s lag dann wie auch in der eben erwähnten eigenen Beobachtung offenbar ein onstitutionell gesundes und primär leistungsfähiges Inzelsystem vor

In allen diesen Fällen kann wohl von einer relativen Heilung im oben definierten Sinne gesprochen werden aber da wo es untersucht wurde bestand anscheinend immer noch eine latente durch besondere Belastungsproben feststellbare Störung des Kohlenstoffwechsels Eine absolute Heilung scheint bis hier noch in keinem Falle unumwandfrei bewiesen zu sein und es gibt zu denken daß der vielversahrene JOSLY bei seinen über 50 000 Kranken sie nach den von ihm aufgestellten Kriterien bisher in keinem Falle beobachtet hat Er rat daher von Pessimismen zu sprechen

Womit zum Ausdruck gebracht werden soll daß die Krankheit über kurz oder lang doch wieder zur Manifestation kommt oder kommen kann was allerdings nur viele Fälle erst noch bewiesen werden mußte Mir scheint es daher richtiger von einer relativen Heilung zu sprechen womit hinsichtlich der weiteren Entwicklung nichts präjudiziert wird

Was die zweite oben aufgeworfene Frage nach Berse rungendes Diabetes pon tan oder unter dem Einfluß einer geeigneten Behand

lung betrifft so ist sie ohne weiteres zu bejahen Es gilt das nicht nur für die zahlreichen auf den letzten Seiten beschriebenen Fälle sondern auch für viele andere besonders solche in denen die Zuckerkrankheit erst bei besonderen Komplikationen vor allem Infektionen Pankreatitiden Traumen usw zur Manifestation kam und dann nach deren Abklingen sich besserte Aber auch darüber hinaus gibt es Kranke bei denen der Insulinbedarf allmählich abnimmt manchmal so stark daß das Insulin abgesetzt werden kann Das gilt vor allem für Fettleibige wenn es bei ihnen gelingt erhebliche Gewichtsreduktionen zu erzielen

Ich kenne zahlreiche Kranke die bei konstanter knapper Kost ihren Harnzucker verlieren wenn sie ein gewisses kritisches Gewicht unterschritten haben In großem Umfange haben wir vor allem in Deutschland aber auch in England und Frankreich eine Abnahme der Berse rung des Diabetes unter dem Einfluß der schweren Unterernährung der letzten Kriegs- und der ersten Nachkriegsjahre gesehen (vgl. letztes Kapitel)

Abgesehen von solchen Sonderituationen sind allerdings Toleranzverbesserungen die Ausnahme und wir können im Einzelfall weder vorausagen noch erklären ob und gegebenenfalls warum es im Einzelfall zu einer solchen Abnahme kommt oder gekommen ist

Eine optimale Behandlung ist dabei wichtige Voraussetzung aber wohl nicht der entscheidende Faktor

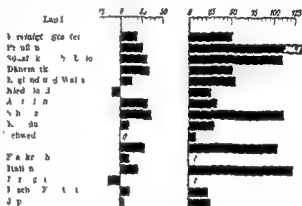


Abb. 53. Die Häufigkeit der Symptome und Zeichen des Diabetes mellitus in Abhängigkeit vom Alter. Die linke Skala zeigt die Häufigkeit bei Männern (männlich), die rechte Skala bei Frauen (weiblich). Die Symptomenliste ist: Durst, Hunger, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Sehstörungen, Juckreiz, Hautveränderungen, Infektionen, etc.

Wie steht es nun mit der *Mortalität der Zuckerkrankheit*? Man sollte meinen daß sie mit den Erfolgen der modernen Therapie des D m und seinen Komplikationen erheblich zurückgegangen ist. Von der *Mortalität im allgemeinen* berichteten schon die ersten Seiten dieser Darstellung mit einigen wichtigen Zahlen aus den letzten Jahren (S 589). Dabei ist zu bedenken daß diese Zahlen nur *Minimalkwerte* sind da vielfach als Todesursache nicht der D m sondern irgend eine Komplikation besonders Kreislaufschaden oder Infektionen angegeben werden.

Von Interesse an dieser Stelle ist vor allem die Entwicklung im Laufe der letzten Jahrzehnte. Darüber orientiert in sehr eindrucksvoller Weise die Tab 68 (S 837) von JOSLIN für die wichtigsten Kulturländer.

Sie zeigt die Entwicklung in dem Jahrzehnt 1929/30—1934/35 sowie in den 15 Jahren von 1919/20—1934/35. Im letzteren Fall sind 4 Jahre ohne Insulin mit einbegriffen. Hier ist die Steigerung der Todesfälle mit im Durchschnitt 50% gegenüber vorher besonders stark ausgesprochen. Sie fehlt in keinem Lande für das genaue Zahlen vorliegen. Weitaus an der Spitze liegt Preußen mit einer Steigerung von +225,8%. Aber auch in der ersten Kolonne deren Jahre ganz in die Insulinära fallen sind mit Ausnahme von Holland und Norwegen stets Steigerungen da die allerdings nur vereinzelt über 25% hinaus gehen.

Hier kommen zweifellos die Erfolge der Insulintherapie zum Ausdruck.

In Amerika betrug nach JOSLIN die Mortalität pro 100 000 Einwohner

1920—1922	5,45%	jährliche Todesfälle
1922—1932	12,50%	
in den Jahren 1916—1948	25,9—26,9%	
in den Jahren 1949—1950	29,6 bzw 31,0%	

National office of Vital Statistics of the U S Public Health Service)

In Holland hat die Sterblichkeit von 1903 auf 1937 auf das Vierfache zugenommen (BEEKEN u GROEN). Dabei sind überall die Frauen mehr betroffen als die Männer. In Deutschland starben in den Städten 1937 und 1938 rund 20 Zucker kranke pro 100 000 Einwohner. 1939 stieg diese Zahl auf 23 um dann 1942 unter dem Einfluß der Kriegsernährung auf 15 abzusinken.

Welches sind nun die Ursachen der gewaltigen Todeszifferanstiege?

Zunächst ist festzustellen daß nach JOSLIN u Mitarb die Mortalität nur in den älteren Jahrgängen angestiegen ist in den jüngeren dagegen sehr erheblich geringer geworden ist.

Das beweist zweierlei: erstens daß in dieser Tatsache doch ein großer Erfolg der heutigen Diabetestherapie zum Ausdruck kommt und zweitens daß die meisten Diabetiker in ein Alter vorrücken in dem sie vermehrt von Spätkomplikationen oder sonstigen Alterserkrankungen befallen werden. Der Hauptgrund dürfte aber wohl in der enormen Zunahme der Krankheit zu suchen sein für die allerdings bei einer nicht anzeigepflichtigen Krankheit exakte statistische Angaben auf breiter Basis schwer zu erhalten sind. Die Tatsache als solche ist aber über jeden Zweifel erhaben. Vor allem gilt das für USA.

Den besten Maßstab für die Erfolge der heutigen Diabetestherapie bildet ein Vergleich der in den verschiedensten Perioden festgestellten Angaben für das durchschnittliche Lebensalter der Kranken beim Tode sowie für die durchschnittliche Krankheitsdauer beim Tode. JOSLIN u Mitarb haben für ihr enormes Kranken gut die Ergebnisse in folgender sehr eindrucksvoller Tab 104 zusammengestellt.

Das Zahlenmaterial umfaßt nicht nur JOSLINS eigene Kranke sondern auch andere ihm zugängliche zuverlässige Angaben. Nach dieser Tabelle ist in den letzten etwa 50 Jahren das durchschnittliche Lebensalter der Zuckerkranken bei ihrem Tode von 44,5 auf 64,5 Jahre die durchschnittliche Krankheitsdauer beim Tode

von 49 auf 152 Jahre angestiegen. Die günstigsten Zahlen fanden JOSLYN u. Mitarb. bei Ärzten, die die besten Kenner der Krankheit und im allgemeinen auch die zuverlässigsten und am besten betreuten Patienten sind. Hier stieg das durchschnittliche Todesalter von 57,5 Jahren in den beiden ersten Perioden auf 66,3 in der letzten Periode (1944—1946) und lag damit um 1—2 Jahre über dem damaligen Durchschnittswert für die Allgemeinbevölkerung. Das sind fürwahr maximale Erfolge, die kaum noch zu überbieten sind. Sie zeigen, daß für die Prognose der Krankheit und das Auftreten schließlich tödlicher Komplikationen eine dauernd tadellose Stoffwechsellage entscheidend ist. Das geht aus zahlreichen Statistiken von JOSLYN u. a. (s. B. CONYANT) immer wieder hervor.

Tabelle 104. *Wahrheit und Erfolg der Diabetestherapie (nach JOSLYN u. Mitarb.)*

Periode	Alter d. r. Tod (Jahre)	Durchschnittl. Lebensalter beim Tod (Jahre)	Durchschnittl. Dauer d. r. Krankheit beim Tod (Jahre)	Mortalität in %
I 1898—1914 (NACHMAN Ära)	35	44,5	49	18,1
II 1914—1925 (ALLEN Ära)	38,6	48	61	8,7
III 1925—1935 (J. Insulin Ära)	57	54,3	76	8
IV 1935—1939 (mittlere Insulin Ära)	61,8	60,0	84	4,0
V 1939—1943 (letzte Insulin Ära)	64	62,3	108	
VI 1937—1943 (HAGEDORN Ära)	63	64,9	109	
VII 1944—1946 (BEST Ära)	61	64,7	141	
VIII 1940—1945 (Letzter Zeitraum)	66,6	61,9	152	

Auf Grund der angegebenen Zahlen und der großen Statistiken der amerikanischen Lebensversicherungsgesellschaften läßt sich auch für die einzelnen Lebensalter die Lebenserwartung und ihr Risiko gegenüber der durchschnittlichen Lebenserwartung berechnen. Auch dafür gaben JOSLYN u. Mitarb. 1946 eine aufschlußreiche Tabelle.

Tabelle 105. *Lebenserwartung der Diabetiker gegenüber Gesunden (nach JOSLYN u. Mitarb.)*

Alter (Jahre)	Lebenserwartung des Gesunden (Weiß. Bevölkerung) 1949—1951 in Jahren	Lebenserwartung des Diabetikers 1934—1946 in Jahren	Differenz Unterschied des Diabetikers in Jahren
10	39	41,0	+13,9
20	49,6	37,3	+19,3
30	40,5	30,5	+10,0
40	31,6	23,0	+8,6
50	23	15,9	+7,4
60	16,0	10,6	+4,6

Bearbeitet mit den statistischen Büchern der Metropolitan Life Insurance Company  
unter Mitwirkung von PEROLD MARBLE (1949)

Im Laufe der letzten 5 Jahre dürften sich die Ergebnisse für die Zuckerkranken wahrscheinlich noch günstiger gestaltet haben, doch bleibt die Tatsache, daß die Prognose sich um so ungünstiger gestaltet, je früher die Krankheit einsetzt, ganz zweifellos weiter bestehen und wird sich kaum je aus der Welt schaffen lassen.

Die angeführten Zahlen und die günstigsten bisher erzielten, umfassen auch alle Komplikationen der Krankheit. Die Gesamtsterblichkeit der Diabetiker von JOSLYN u. Mitarb. betrug in den letzten Jahren vor 1946 4%, davon entfielen auf das Koma nur 1,9%. In den Jahren 1944 bis April 1951 waren es nur 1,8%, und 1940—1945 sogar nur 1,1%.

Leider lassen sich diese günstigen Resultate nicht verallgemeinern. Ähnlich gute haben für die Gesamtsterblichkeit MACLEAY mit 4,1% und die Mayo-Klinik mit 5,0%.



Tabelle 106 Todesursachen bei

Art der Todesursachen	NAUNYN Ara 1897—31 5 1914		ALLER A 2 1 6 14—6 8		EMIS BAYRISCHER 7 8 90—31 1 5	
	Anzahl der Todesfälle	Prozent zahlen	Anzahl der Todesfälle	Prozent zahlen	Anzahl der Todesfälle	Prozent zahlen
Gesamtzahl	396	100 0	836	100 0	535	100 0
A Durch Koma	208	63 8	347	41 5	115	21 5
B Ohne Koma						
1 Herz Nieren und Gefäß erkrankungen	57	17 5	206	24 6	29	41 5
Arteriosklerose	—	17 5	203	24 3	219	40 9
a) Herzkrankheiten	20	6 1	83	9 9	104	19 4
b) Nierenerkrankungen	11	3 4	3	3 3	17	3
c) Apoplexie	9	2 5	47	4 9	41	7 7
d) Gangrän	12	3 7	35	4 2	50	9 3
2 Infektionskrankheiten im ganzen	24	7 4	106	12 7	89	16 6
Pneumonie und Entzündun- gen im Respirationssystem	14	4 3	64	7 7	46	8 6
Karunkel	6	—	13	1 6	4	0 7
3 Krebs	5	1 5	—	3 8	98	18 3
4 Tuberkulose	16	4 9	41	4 9	31	5 8
5 Insulinreaktionen	—	—	—	—	3	0 6
6 Andere Erkrankungen	—	1 8	—	2 5	22	4 0

erzielt. In unserem Würzburger Material waren es im Durchschnitt bei 1560 Zuckerkranken der Jahre 1926—1941 6 4% (REINWEIN u. MARKERT JACOB). Das Durchschnittsalter von 54 Jahren in dem Zeitraum von 1924—1930 war dabei auf 59 6 Jahre im Dezennium von 1930—40 angestiegen. In der Marburger Klinik und bei JOHN waren die Zahlen 7% an der VOLHARDSCHEN Klinik bei 1490 Kranken der Jahre 1935—1948 8 2% davon 3% im Koma 2% in der Hypoglykämie (HOPFEN ASCHOFF).

Andere Kliniken und Krankenhäuser berichten allerdings über viel höhere Zahlen (Lit. bei BERTRAM) die Kofner Klinik sogar 29% wobei allerdings zu bedenken ist, daß die Zahlen aus verschiedenen Zeiträumen stammen und z. T. noch bis in die Vorinsulinära zurückreichen. Die großen Differenzen dürften wohl in der Verschiedenheit des Krankengutes und vor allem in den Differenzen in den Einlieferungszeiten seit Beginn der schweren Komplikationen (Koma Nephropathie Infektion Kreislaufleiden usw.) begründet sein.

Woran starben früher die Zuckerkranken und an welchen Komplikationen sterben sie jetzt?

Die obige große von mir etwas gekürzte Tabelle von JOSLYN u. Mitarb. (letzte Aufl. S. 186 (1952)) 12 281 Sektionen umfassend gibt darauf die Antwort.

Die wichtigsten Resultate sind der Rückgang des Komas in den letzten 50 Jahren von 63 7% in der NAUNYN Ara auf 1 8% in den Jahren 1944—1951 und der Anstieg der Kreislauffalltodesfälle im gleichen Zeitraum von 17 5 auf 70 8%. Die letztere Zahl entspricht ungefähr der Quote für die allgemeine gegenwärtige Sterblichkeit. JOSLYN hat durchaus recht, wenn er in der letzten Auflage seines Buches schreibt:

The diabetic dies on his complication and not on his disease.

Von sonstigen Veränderungen ist noch erwähnenswert die starke Zunahme der malignen Tumore von 1 5% in der NAUNYN Ara auf 9 2% in den Jahren 1944 bis 1951. Auch in diesen Zahlen kommt das Vorrücken der Zuckerkranken in die höheren Altersklassen zum Ausdruck.

Das beste Kriterium für die Leistungsfähigkeit der modernen Diabetestherapie sind zweifellos die Erfolge in der Behandlung der schwersten und gefährlichsten

1781 Diabetikern [nach JO LIN u. Mitarb. (1)]

Mittlere BASTIG A 1 1 8—31 III 9		Letzte BASTIG A 1 1 30—13 3 3		HAGDOEN A 1 1 3 III 1 43		CHARLES H. BEST A 1 1 41—7 4 51	
Azahl der Todesfälle	Prozent zahlen	Anzahl der Todesfälle	Prozent zahlen	Azahl der Todesfälle	Prozent zahlen	Anzahl der Todesfälle	Prozent zahlen
899	100 0	981	100 0	348	100 0	3499	100 0
97	10 8	60	6 1	107	9	88	1 8
447	49 7	47	5 8	66	6 7	2478	70 8
440	48 3	43	5 4	73	6 3	246	7 0
20	2 4	96	30	1438	41 3	1677	46 5
46	5 1	36	3 7	160	4 6	236	6 7
86	9 6	10	1 0	404	11 6	431	1 3
73	8 1	6	7 1	18	5 2	99	2 8
14	1 5 3	1 2	1 4	313	10 4	230	6 6
4	8 3	56	7 1	196	9 6	145	4 1
7	0 7	1	0 7	17	0 5	9	0
77	8 6	104	10 6	04	8 7	311	9 0
49	5 3	47	4 8	9	2 3	88	1 9
—	—	4	0 4	10	0 3	10	0 3
46	5 0	44	4 4	130	3 7	147	4 0

Komplikation nämlich im Koma vor der Entdeckung des Insulins waren die Kranken in die dem Zustand fast sämtlich verloren. BERTRAM hat 1932 aus der Weltliteratur 1007 Fälle von vollentwickeltem Koma zusammengestellt. Er errechnet dabei eine Mortalität von durchschnittlich 29 1%, wobei allerdings zu bedenken ist, daß ein Teil der dieser Zusammenstellung zugrunde liegenden Statistiken noch bis vor die Entdeckung des Insulins zurückgeht.

In den von BERTRAM 1932 zusammengefaßten Einzelstatistiken schwanken die Zahlen enorm zwischen 5 6% bei PETRÉV und 73 9% bei WEISS. JOSLIN u. Mitarb. berechneten für 129 eigene Fälle der Jahre 1940—1945 nur 3 2%. In den Jahren 1946—1948 konnten sie sogar eine lückenlose Serie von 192 Komatösen am Leben erhalten.

So günstige Zahlen hat bisher niemand sonst aufzuweisen. Wir sind an der Würzburger Klinik bei 70 Fällen der Jahre 1934—1940 nicht unter 10 3% Komamortalität heruntergekommen (REINWEIN u. MARKERT, JACOB). Fast das 1 1% der gesamten in der Klinik behandelten Zuckerkranken. Im Prakoma hatten wir keinen Todesfall zu verzeichnen.

Auffallend hoch sind die Zahlen von FALTA mit 62 5% bei 89 Komatösen davon 50% bei unkomplizierten, 7 7% bei komplizierten Fällen. BERTRAM verzeichnete damals für seine eigenen Kranken 11 4%, aber auch hier sind Patienten aus der Vorinsulin-Ära mit einbezogen.

Von 92 Komatösen und Prakomatösen der VOLHARDschen Frankfurter Klinik der Jahre 1930—1949 (HOPKER, ACHOFF) starben 46, also fast die Hälfte.

Die Großstadtzahlen sind mithin weit aus die ungünstigsten selbst in den Händen der besten Kenner der Krankheit. Es ist das an und für sich erstaunlich, da man erwarten sollte, daß die Einlieferung der Kranken noch zur rechten Zeit, hier noch am raschesten und leichtesten erfolgen mußte.

Alle bisher genannten Zahlen und bei klinischer Behandlung gewonnen, die unter den günstigsten Verhältnissen. Dies gilt aber immer nur für einen kleinen Teil der Kranken und auch da nur meist für einige Wochen.

Entscheidend aber ist der *Verlauf im häuslichen Milieu* der durch Katamnesen eruiert werden kann. Die hier erhaltenen Mortalitätszahlen sind noch erschütternd hoch. Sie zeigen wie schlecht die Kranken sich im allgemeinen zu Hause halten und wie vorzeitig sie sich dadurch ihr Grab graben.

Dafür ein paar Beispiele eigener Beobachtung.

Von 140 insulinierten katamnestic genau verfolgten Kranken unserer Beobachtung aus den Jahren 1924—1930 starben außerhalb der Klinik 43% 34% von den Privatkranke 66% von den Kranken der allgemeinen Abteilung (REINWEIN u. MARKERT). In dem Jahrzehnt 1930—1940 ließen sich bei 696 brauchbare Angaben erhalten (JACOB). Die Mortalität war bei diesen trotz der 4 Jahre längeren Beobachtungszeit über 31% zurückgegangen. Davon starben 22% im Home 78% an interkurrenten Krankheiten. Das Durchschnittsalter war von 50 Jahren in der ersten Periode auf 57 Jahre im zweiten Zeitraum gestiegen, während die in der Klinik gestorbenen Kranken ein Durchschnittsalter von 63,6 Jahren erreichten, ganz entsprechend den Zahlen von JOSLYN u. Mitarb. in ihrer 5. Periode (vgl. Tab. 104 S. 841). Die Durchschnittsdauer des Diabetes betrug 7,3 Jahre.

Nach den Erfahrungen der Würzburger Diabetikerfürsorge (HERING, dort auch weitere Angaben) hat sich die Entwicklung in den Jahren 1947—1950 bei den ambulant betreuten Zuckerkranken wesentlich günstiger gestaltet.

Bei den im Jahre 1947 gestorbenen 20 Diabetikern betrug die durchschnittliche Lebensdauer 60,3 Jahre, die mittlere Erkrankungs-dauer 11,7 Jahre; bei den nicht insulinbedürftigen sogar 12,3 Jahre. Bei den 40 Toten des Jahres 1948 war die mittlere Lebensdauer 60 Jahre, die durchschnittliche Krankheitsdauer 12,7 Jahre.

Ganz ähnlich und z. T. etwas niedriger sind die Zahlen von FALTA (7,7 Jahre) KESTERMANN (6,5 Jahre) BUTTNER (5,3 Jahre) und JOHN (5 Jahre).

Die besten Zahlen für ambulante Kranke in Deutschland erzielte UMBER mit 9%, die besten überhaupt JOSLYN u. Mitarb. 1944—1946 mit 14,1 Jahren, davon in 22,1% über 20 Jahre.

Von besonders ungünstigen Angaben seien die Zahlen von MEYTHALER mit 40% von HENZEL mit 44% und von LABBÉ mit 50% Mortalität erwähnt.

Die großen Differenzen zwischen den klinischen und ambulanten Ergebnissen beweisen wie außerordentlich viel noch in der Betreuung der Kranken im häuslichen Milieu von Seiten der Kranken, ihrer Ärzte und der Fürsorgestellen zu leisten ist.

Zum Schluß noch ein paar Worte über die *individuelle Prognose im Einzelfalle*, der natürlich die größte Bedeutung zukommt. Maßgebende Faktoren für eine günstige Beurteilung sind: Geringe oder nicht nachweisbare Belastung, möglichst frühzeitige Erkennung und zweckmäßige, vollständige Behandlung der Krankheit, Fehlen von Fettsucht, Gicht und sonstigen Komplikationen und Begleitkrankheiten, später Beginn der Krankheit ohne Tendenz zum Fortschreiten, vor allem aber Vernunft, Gewissenhaftigkeit, Energie und Einsicht der Kranken und ihrer Umgebung. Prognostisch ungünstig sind die Spätkomplikationen an Kreislauforganen, Nieren, ferner schwere Infekte (besonders Pneumonie, Sepsis und Tuberkulose), maligne Tumoren oder sonstige gefährliche Begleitkrankheiten jeder Art.

Eine zutreffende Beurteilung des Schweregrades der Krankheit ist natürlich nicht zu Anfang, sondern erst nach einer gewissen Beobachtungszeit möglich.

JOSLYN hat 1946 in seinem großen Optimismus den Satz geprägt: Im allgemeinen kann man sagen, daß ein Tod an Diabetes nicht länger erlaubt ist. Diese Forderung ist nach den Erfolgen der modernen Diabetestherapie zweifellos durchaus berechtigt, aber wir sind vor allem in Deutschland leider noch weit davon entfernt, sie zu erfüllen.

## Literatur

## Die Prognose

- AKEREN V. Acta med scand (Stockh) 64 14 (1977)
- BECHERT Munch med Wschr 1910 1333 — BEEKEY E u J GROSS Genesek Bl (holl) 1939 187 — PERTRAM F Pathogenese und Prognose des Coma diabeticum Ery inn Med 43 2 III (1937) — BUTTNER G. Leben, Dauer und Arbeitsfähigkeit der Zuckerkranken in der Kleinstadt und auf dem Lande (Gießen) Dtsch med Wschr 136 1668
- CHEUNG T O u a. Extreme hyperglycaemia and severe ketosis with spontaneous remission of diabetes mellitus J Amer Med Assoc 131 (1931) — COVY JOHNSTON and COVY Ann Int Med 24 43 (1946) — COVY G L u a Schweiz med Wschr 19 1 1939
- FALTA W. Lebensaussehen der Diabetiker Klin Wschr 1930 21 — FLECKENSTEIN A. Die Lebenslage der Diabetiker im Kriege Inaug. Diss Würzburg 1941 — FURTH E Munch med Wschr 1936 1 39
- GRAPE L. Der gegenwärtige Stand der Behandlung der Zuckerkrankheit Hippokrates 194 92
- HARWOOD F. Diabetes acidosis Results of treatment in 67 consecutive cases New England J Med 240 1 (1951) — HENKEL Z klin Med 120 52 (1933) — HERING H. Erfahrungen der Würzburger Diabetikerfürsorgestelle in den Nachkriegsjahren (In Vorbereitung) — HOPFER ASCHOFF. Der Einfluß der Kriege und Nachkriegszeit auf den Diabetes mellitus Klin Med 1949 4 8
- JACOB W. Über unsere Erfolge der Insulintherapie Inaug. Diss Würzburg Trütsch 1941 — Über die Weiterentwicklung der Diabetestherapie auf Grund klinischer und kassenärztlicher Ergebnisse im letzten Jahrzehnt Dtsch med Wschr 194 419 — JOHN H. Causes of mortality among diabetics Amer J Digest & Nutrit 4 991 (1931) — JOSLIN E P. Treatment of diabetes mellitus J Amer Med Assoc 139 1 (1949) — Treatment of diabetes today J Amer Med Assoc 140 381 (1949) — Thouhts upon diabetes today Pev Gastroenterol 1 545 (1909)
- KESTERMANN G. Die Lebenshäufigkeit in der in den letzten 10 Jahren entlassenen Diabetiker (Münch) Z klin Med 133 4 4 (1938)
- LABBE M Ann Med (1977) — LABBE M et SOUHEIL Ann Med 44 (1930) — LAUR U F MEYTHALER. Kassenärztliche Ergebnisse bei Rostocker Diabetikern Klin Wschr 1940 463
- MACLEAN Arch Int Med 111 217 — MEYTHALER F u JACOB. Erfahrungen einer Diabetikerambulanz (Bonn) Dtsch med Wschr 1931 1600
- OBERDISSE K. Der Einfluß der Kriegsernährung auf den Diabetes mellitus Dtsch med Wschr 194 717
- PERCYVAL Lancet 10 6 10
- PAUSCH F. Ärztl Wschr 1941 631 — PRINZ H u O MARKERT. Wie sieht es mit den praktischen Erfolgen unserer jetzigen Insulindauertherapie aus Dtsch med Wschr 1931 38 — REYNOLD A E u A MARBLE. Ein Gesichtspunkt der neueren Diabetesforschung in USA Schweiz med Wschr 1949 60 — RECTOR E. Progress notes on fifty diabetic patients followed twentyfive or more years Arch Int Med 54 891 (1909) — PYNARSON Med Clin N Amer 31 477 (1947)
- STRACK F. Klin Wschr 1934 11 — Erfahrungen einer Diabetikerberatungsstelle Med Welt 1938/3
- UMBER F. Dtsch med Wschr 1934 11
- WEISS Dtsch Arch klin Med 126 6 (1977)

## 6 Die Spontanhyperglykämien und der Hyperinsulinismus

Der Diabetes ist die charakteristische Insulinmangelkrankheit gleichgültig, ob dieser Mangel ein primärer absoluter durch konstitutionelle Schwäche des Inselapparates bedingt ist oder ein sekundär relativer infolge Überbelastung durch extrainsuläre diabetogene Faktoren.

In weit selteneren Fällen kann es aber auch zu einer Überfunktion der Inselzellen kommen zu einer Hypoglykämie. Wir sprechen von einer solchen dann, wenn die Blutzuckerwerte unter 80 mg % absinken.

Von der häufigsten Ursache der Überdosierung des von außen zugeführten Insulins war bereits im Kapitel Insulinhypoglykämie die Rede. Hier ist sie unbedachtigt. Daneben aber gibt es die bewußt herbeigeführte Hypoglykämie den Insulinchock, wie ihn die Ischämiker aus therapeutischen Gründen bei Psychosen herbeiführen.

Auch diese Form der Hypoglykämie bleibt in diesem Kapitel außer Betracht. Zur Darstellung kommt lediglich die Spontanhypoglykämie, die immer eine endogene Genese hat. Das Wort spontan soll dabei den Gegensatz zu den durch Insulinzufuhr von außen hervorgerufenen Formen zum Ausdruck bringen. Die Ursachen sind sehr zahlreich. Man teilt sie zweckmäßig in 3 Hauptgruppen ein: die sekundäre extrapankreatisch ausgeloste Form und die primäre autochthon entstandene Form. CONN gab 1947 ein sehr detailliertes Einteilungsschema auf, das hier verwiesen sei. Zusammenfassende neuere Darstellungen finden sich außerdem bei WILDE (1936), MARBLE (1946), LUFT u. MEYTHALER (1938 u. 1949).

Die sekundären Formen haben eine sehr vielfältige Genese. Zum Teil sind sie physiologisch ausgelöst wie nach sehr kohlenhydratreichen Mahlzeiten und nach starken Erregungen. 3 T treten sie als Folge anderer Erkrankungen wie solche der Leber, des Magendarmkanals, von extrapankreatischen inneren sekretorischen Störungen oder Erkrankungen des Nervensystems auf.

Auf die klinischen Symptome der Hypoglykämie wird nicht noch mal näher eingegangen werden, da sie bereits im Insulinkapitel (S. 792) eingehend geschildert wurden.

### a) Physiologische Hypoglykämien

Nach sehr reichlichen, besonders stark kohlenhydrathaltigen Mahlzeiten sinkt sehr oft, man kann fast sagen als Regel, bei ganz gesunden Menschen der zunächst erhöhte Blutzucker mehr oder weniger stark unter die Nuchternwerte ab, so daß es zu einem Heißhungergefühl evtl. mit Schweißausbrüchen kommen kann. M. LABBÉ sprach geradezu von einem erworbenen Hyperinsulinismus durch Polyphagie.

Den gleichen Effekt kann auch sehr starke erschöpfende Muskelarbeit haben (MEYTHALER u. DROSTE 1937). In dieser Beziehung liegen sehr interessante Beobachtungen bei Marathonläufern (GORDON u. LEWINE) sowie Olympiakämpfern (MARKE) vor.

Dabei kann es zu Ohnmachten und Krämpfen kommen (MEYTHALER). Besonders ist das der Fall beim sog. *toten Punkt* vor dem *Secondwind*. Ursache ist wahrscheinlich wie MEYTHALER annimmt ein Versagen der CANNONSchen Notfallreaktion d. h. ein akuter Adrenalinmangel.

Auch die sog. Sportkrankheit ist vielleicht dadurch bedingt (JOCHL).

Selbst schwere *seelische Erregungen*, besonders bei Asthenikern, können so wirken (PORTIS 1950).

In dies Gebiet gehört auch wahrscheinlich der auffallende Heißhunger evtl. mit Schwitzen bei vegetativ labilen Frauen nach sehr starken sexuellen Erregungen, besonders einem sehr beglückenden Orgasmus (GRAFE). Aus verständlichen Gründen liegen bei solchen nicht ganz so seltenen Fällen keine Blutzuckerbestimmungen vor. Aber die Tatsache, daß oft ein Glas zuckerreicher Limonade oder 1–2 Orangen diesen Zustand rasch beseitigen, spricht für vorausgehende abnorm niedrige Blutzuckerwerte.

Als physiologisch ist auch die Lactationshypoglykämie bei Frauen (STENSTROM) und milchgebenden Kühen (WIDMARK) anzusehen. Auch bei Menses kann es zu Hypoglykämien kommen (BILLIG u. SPAULDING). Als physiologisch sind wohl auch nach MEYTHALER u. FISCHER die manchmal in den ersten Lebenstagen und sonst im Säuglingsalter vorkommenden Hypoglykämien, wobei vegetativ hormonale Störungen eine Rolle spielen mögen, aufzufassen. MEYTHALER u. FISCHER beschrieben 3 einschlägige Fälle.

## b) Endogen bedingte sekundäre Hypoglykämien

Sie treten vor allem bei Einwirkungen von Organen oder Organsystemen auf die im K<sub>H</sub> Stoffwechsel eine Rolle spielen wie Leber Pankreas Magendarmkanal Inkretdrüsen und Zentralnervensystem

### a) Hypoglykämie durch Unterernährung

Die Ödemkrankheit die schwerste Form der Unterernährung geht nach den Erfahrungen der beiden Weltkriege besonders bei Gefangenen aus Konzentrationslagern und russischer Gefangenschaft in der Regel mit abnorm tiefen Blutzuckern einher (Lit und eigene Beobachtungen vor allem bei BANSI u. BEPNING) (ULZOW fand sogar Zahlen von 30—50 mg %). In einem Falle von GOVELLE u. MARCHE kam es sogar zu einem typischen hypoglykämischen Koma mit einem Blutzucker von 40 mg %. Doch ist das eine große Seltenheit. In der Regel sind die Begleitsymptome von oft sehr niedrigen Werten sehr gering was offenbar mit einer gewissen Anpassung an diese meist chronischen Zustände zusammenhängt.

Leptosomen und athletische Typen scheinen nicht nur bei der Unterernährung sondern generell vermehrt zu Hypoglykämien zu neigen vielleicht infolge eines schwachen Adrenalin tonus (MEYTHALER u. EHRMANN).

Zweifelloso hat in den letzten Kriegs- und den ersten Nachkriegsjahren infolge der enormen Unterernährung die Neigung zu Hypoglykämien erheblich zugenommen. Auch die normalen Durchschnittszahlen lagen ähnlich wie beim Blutdruck und beim Grundumsatz um etwa 15—20 mg % niedriger als in Zeiten normaler Ernährung.

Auch Diabetiker neigten vermehrt zu Hypoglykämien was bei der Dosierung des Insulins beachtet werden mußte.

Todliche komatöse Hypoglykämien wurden vermehrt beobachtet so von RAUSCH WENDT u. ARNOLD sowie HOPFER.

### β) Endogene Hypoglykämien bei Leber, Magendarm und Pankreaserkrankungen

Bei der zentralen Stellung der Leber im K<sub>H</sub> Stoffwechsel war zu erwarten daß von diesem Organe nicht nur Hyperglykämien sondern auch Hypoglykämien zu gelöst werden können.

Experimentell bzw. in vivo wurde es zuerst von FISCHLER beim ECKschen Fistelhunde dessen Leber noch zusätzlich durch Phosphor und Phloretizin geschädigt wurde sowie von MANN u. MAGATH bei entlebten Tieren (Lit. bei MEYTHALER u. KÜHNLEIN).

Beim Menschen war anscheinend CRAWFORD (1931) der erste der bei einem primären Lebercarcinom eine todliche Hypoglykämie beschrieb.

In den folgenden Jahrzehnten und dann zahlreiche ähnliche wenn auch weniger tragisch verlaufende Beobachtungen bei schweren Cirrhosen Leberatrophien und bei sonstigen chronischen Hepatitiden beschrieben worden [Lit. bei MEYTHALER u. EHRMANN BRIGGS COLLEF JACKSON u. COOK (Z)].

Nach eigenen Beobachtungen geht das Coma hepaticum ziemlich regelmäßig mit einer mehr oder weniger starken Hypoglykämie einher.

Ursachen dieser hepatogenen Hypoglykämie sind wahrscheinlich eine Störung des humoralen Leberregulationsmechanismus ferner ein Verlust bzw. eine Herabsetzung der Glykogenbildung und der Gluconeogenese.

Rätselhafter sind die Hypoglykämien bei schweren organischen Magendarmleiden und Magenresektionen HARRIS SCHUR TAYBENHAFS SCLIC IASCHIN.

Auch diese Form der Hypoglykämie bleibt in diesem Kapitel außer Betracht. Zur Darstellung kommt lediglich die Spontanhypoglykämie, die immer eine endogene Genese hat. Das Wort spontan soll dabei den Gegensatz zu den durch Insulinzufuhr von außen hervorgerufenen Formen zum Ausdruck bringen. Die Ursachen sind sehr zahlreich. Man teilt sie zweckmäßig in 2 Hauptgruppen ein: die sekundäre extrapankreatisch ausgeloste Form und die primäre autochthone endogene Form. CONN gab 1947 ein sehr detailliertes Einteilungsschema auf das hier verwiesen sei. Zusammenfassende neuere Darstellungen finden sich außerdem bei WILDER (1936), MARBLE (1946), LUFT u. MEYTHALER (1938 u. 1949).

Die sekundären Formen haben eine sehr vielfältige Genese. Zum Teil sind sie physiologisch ausgelöst wie nach sehr kohlenhydratreichen Mahlzeiten und nach starken Erregungen z. T. treten sie als Folge anderer Erkrankungen wie solche der Leber, des Magendarmkanals, von extrapankreatischen inneren sekretorischen Störungen oder Erkrankungen des Nervensystems auf.

Auf die klinischen Symptome der Hypoglykämie wird nicht noch mal näher eingegangen werden, da sie bereits im Insulinkapitel (§ 792) eingehend geschildert wurden.

### a) Physiologische Hypoglykämien

Nach sehr reichlichen, besonders stark kohlenhydrathaltigen Mahlzeiten sinkt sehr oft, man kann fast sagen als Regel, bei ganz gesunden Menschen der zunächst erhöhte Blutzucker mehr oder weniger stark unter die Nuchternwerte ab, so daß es zu einem Heißhungergefühl evtl. mit Schweißausbrüchen kommen kann. M. LABBÉ sprach geradezu von einem erworbenen Hyperinsulismus durch Polyphagie.

Den gleichen Effekt kann auch sehr starke erschöpfende Muskelarbeit haben (MEYTHALER u. DROSTE 1937). In dieser Beziehung liegen sehr interessante Beobachtungen bei Marathonläufern (GORDON u. LEWINE) sowie Olympiakämpfern (MARK) vor.

Dabei kann es zu Ohnmachten und Krämpfen kommen (MEYTHALER). Besonders ist das der Fall beim sog. toten Punkt vor dem Secondwind. Ursache ist wahrscheinlich wie MEYTHALER annimmt ein Versagen der CANNONSchen Notfallreaktion d. h. ein akuter Adrenalinmangel.

Auch die sog. Sportkrankheit ist vielleicht dadurch bedingt (JOCHL).

Selbst schwere *seelische Erregungen* besonders bei Asthenikern können so wirken (POPTIS 1900).

In dies Gebiet gehört auch wahrscheinlich der auffallende Heißhunger evtl. mit Schwitzen bei vegetativ labilen Frauen nach sehr starken sexuellen Erregungen, besonders einem sehr beglückenden Orgasmus (GLAHE). Aus verständlichen Gründen liegen bei solchen nicht ganz so seltenen Fällen keine Blutzuckerbestimmungen vor. Aber die Tatsache, daß oft ein Glas zuckerreicher Limonade oder 1—2 Orangen diesen Zustand rasch beseitigen, spricht für vorausgehende abnorm niedrige Blutzuckerwerte.

Als physiologisch ist auch die Lactationshypoglykämie bei Frauen (STENSTROM) und milchgebenden Kühen (WIDMARK) anzusehen. Auch bei Menses kann es zu Hypoglykämien kommen (BILLIG u. SPAULDING). Als physiologisch sind wohl auch nach MEYTHALER u. FISCHER die manchmal in den ersten Lebenstagen und sonst im Säuglingsalter vorkommenden Hypoglykämien, wobei vegetativ hormonale Störungen eine Rolle spielen mögen, aufzufassen. MEYTHALER u. FISCHER beschrieben 3 einschlägige Fälle.

## b) Endogen bedingte sekundäre Hypoglykämien

Sie treten vor allem bei Einwirkungen von Organen oder Organsystemen auf die im Kohlenstoffwechsel eine Rolle spielen wie Leber Pankreas Magendarmkanal Inkretdrüsen und Zentralnervensystem

### α) Hypoglykämie durch Unterernährung

Die Ödemkrankheit die schwerste Form der Unterernährung geht nach den Erfahrungen der beiden Weltkriege besonders bei Gefangenen aus Konzentrationslagern und russischer Gefangenschaft in der Regel mit abnorm tiefen Blutzuckern einher (Lat und eigene Beobachtungen vor allem bei BAIST u. BERNARD) GILZOW fand sogar Zahlen von 30—50 mg %. In einem Falle von GOVELLE u. MARCHE kam es sogar zu einem typischen hypoglykämischen Komma mit einem Blutzucker von 40 m%. Doch ist das eine große Seltenheit. In der Regel sind die Begleitsymptome von oft sehr niedrigen Werten sehr gering was offenbar mit einer gewissen Anpassung an diese meist chronischen Zustände zusammenhängt.

Leptosomen und athletische Typen scheinen nicht nur bei der Unterernährung sondern generell vermehrt zu Hypoglykämien zu neigen vielleicht infolge eines schwachen Adrenalinismus (MEYTHALER u. EHNWANG).

Zweifelloshat in den letzten Kriegs- und den ersten Nachkriegsjahren infolge der enormen Unterernährung die Neigung zu Hypoglykämien erheblich zugenommen. Auch die normalen Durchschnittswerte liegen ähnlich wie beim Blutdruck und beim Grundumsatz um etwa 1—20 m% niedriger als in Zeiten normaler Ernährung.

Auch Diabetiker neigten vermehrt zu Hypoglykämien was bei der Dosierung des Insulins beachtet werden mußte.

Todliche komatöse Hypoglykämien wurden vermehrt beobachtet so von RAUSCH WENDT u. ARNOLD sowie HOPPER.

### β) Endogene Hypoglykämien bei Leber Magen- und Pankreaserkrankungen

Bei der zentralen Stellung der Leber im Kohlenstoffwechsel war zu erwarten daß von diesem Organe nicht nur Hyperglykämien sondern auch Hypoglykämien ausgelöst werden können.

Experimentell bewiesen wurde es zuerst von FISCHLER beim Ectaschen Fistelhunde dessen Leber noch zusätzlich durch Phosphor und Ithorizin geschädigt wurde sowie von LACY u. MAGATH bei entlebten Tieren (Lat bei MEYTHALER u. KILCHEL).

Beim Menschen war anscheinend CRAWFORD (1931) der erste der bei einem primären Lebercarcinom eine tödliche Hypoglykämie beschrieb.

In den folgenden Jahrzehnten und dann zahlreiche ähnliche wenn auch weniger tragisch verlaufende Beobachtungen bei schweren chronischen Leberatrophien und bei sonstigen chronischen Hepatitiden beschrieben worden [Lat bei MEYTHALER u. FRIEDLICH BRIGGS COLLETT JACKSON u. COLLY (Z)].

Nach eigenen Beobachtungen steht das Coma hepaticum ziemlich regelmäßig mit einer mehr oder weniger starken Hypoglykämie einher.

Ursachen dieser hepato-gen Hypoglykämie sind wahrscheinlich eine Störung des homöostatischen Leberregulationsmechanismus ferner ein Verlust bzw. eine Herabsetzung der Cholegenbildung und der Gluconeogenese.

Rätselhafter sind die Hypoglykämien bei schweren organischen Magendarmleiden und Magenrektionen HARRIS SCHUT TAUBENHAUS SECCO PASCHIN.



Auch diese Form der *Hypoglykämie* bleibt in diesem Kapitel außer Betracht. Zur Darstellung kommt lediglich die Spontanhypoglykämie, die immer eine endogene Genese hat. Das Wort *spontan* soll dabei den Gegensatz zu den durch Insulinzufuhr von außen hervorgerufenen Formen zum Ausdruck bringen. Die Ursachen sind sehr zahlreich. Man teilt sie zweckmäßig in 2 Hauptgruppen ein: die sekundäre extrapankreatisch ausgeloste Form und die primäre autochthon entstandene Form. COHN gab 1947 ein sehr detailliertes Einteilungsschema auf, das hier verwiesen sei. Zusammenfassende neuere Darstellungen finden sich außerdem bei WILDER (1936), MARBLE (1946), LUFT u. MEYTHALER (1938 u. 1949).

Die sekundären Formen haben eine sehr vielfältige Genese. Zum Teil sind sie physiologisch ausgelöst wie nach sehr kohlenhydratreichen Mahlzeiten und nach starken Erregungen z. T. treten sie als Folge anderer Erkrankungen wie solche der Leber, des Magendarmkanals, von extrapankreatischen inneren sekretorischen Störungen oder Erkrankungen des Nervensystems auf.

Auf die klinischen Symptome der Hypoglykämie wird nicht noch mal näher eingegangen werden, da sie bereits im Insulinkapitel (§ 792) eingehend geschildert wurden.

### a) Physiologische Hypoglykämien

Nach sehr reichlichen, besonders stark kohlenhydrathaltigen Mahlzeiten sinkt sehr oft, man kann fast sagen als Regel, bei ganz gesunden Menschen der zunächst erhöhte Blutzucker mehr oder weniger stark unter die Nuchternwerte ab, so daß es zu einem Heißhungergefühl evtl. mit Schweißausbrüchen kommen kann. M. LABBE sprach geradezu von einem erworbenen Hyperinsulismus durch Polyphagie.

Den gleichen Effekt kann auch sehr starke erschöpfende Muskelarbeit haben (MEYTHALER u. DROSTE 1937). In dieser Beziehung liegen sehr interessante Beobachtungen bei Marathonläufern (GORDON u. LEWINE) sowie Olympiakämpfern (MARK) vor.

Dabei kann es zu Ohnmachten und Krämpfen kommen (MEYTHALER). Besonders ist das der Fall beim sog. *toten Punkt* vor dem Secondwind. Ursache ist wahrscheinlich wie MEYTHALER annimmt ein Versagen der CANNON'schen Notfallreaktion d. h. ein akuter Adrenalinmangel.

Auch die sog. Sportkrankheit ist vielleicht dadurch bedingt (JOCHL).

Selbst schwere seelische Erregungen, besonders bei Asthenikern, können so wirken (PORTIS 1950).

In dies Gebiet gehört auch wahr scheinlich der auffallende Heißhunger evtl. mit Schwitzen bei vegetativ labilen Frauen nach sehr starken sexuellen Erregungen, besonders einem sehr beglückenden Orgasmus (GRAFE). Aus verständlichen Gründen liegen bei solchen nicht ganz so seltenen Fällen keine Blutzuckerbestimmungen vor. Aber die Tatsache, daß oft ein Glas zuckerreicher Limonade oder 1–2 Orangen diesen Zustand rasch beseitigen, spricht für vorausgehende abnorm niedrige Blutzuckerwerte.

Als physiologisch ist auch die Lactationshypoglykämie bei Frauen (STENSTROM) und milchgebenden Kühen (WIDMARK) anzusehen. Auch bei Menses kann es zu Hypoglykämien kommen (BILLIG u. SPAULDING). Als physiologisch sind wohl auch nach MEYTHALER u. FISCHER die manchmal in den ersten Lebenstagen und sonst im Säuglingsalter vorkommenden Hypoglykämien, wobei vegetativ hormonale Störungen eine Rolle spielen mögen, aufzufassen. MEYTHALER u. FISCHER beschrieben 11 einschlägige Fälle.



FANTA DETTAI u. MILONE GILBERT u. DUNLOP GREIF u. MORO u. a. haben solche Fälle beschrieben (Lit. bei GRAFE). Zum Teil handelt es sich um eine Mitbeteiligung der Gallenblase und Spätwirkungen.

Drei Beobachtungen meiner früheren Würzburger Klinik teilte 1940 LASCH mit. Es handelte sich um *penetrierende oder resezierte Ulcera*. Die Blutzuckerwerte gingen bis 55 mg % herunter. In einem dieser Fälle genugte einfaches Treppensteigen um einen schweren hypoglykämischen Anfall mit 20 mg % Blutzucker auszulösen. Die Insulinempfindlichkeit dieser Kranken war außerordentlich groß, so daß schon wenige Einheiten genugten, um schwere hypoglykämische Zustände hervorzurufen. Meist verschwindet nach einiger Zeit die gastrale Hypoglykämie.

Die Deutung dieser zweifellos vorhandenen Kausalzusammenhänge ist recht schwierig. Bei schweren ulcerativen Prozessen konnte man an den Einfluß von Verwachsungen von Magen und Pankreas mit ihrer Peitzwirkung auf den Inselapparat denken, in anderen an reflektorische Einwirkungen über den Plexus coeliacus bzw. den Vagus in dessen Nachbarschaft sich die entzündlichen Prozesse abspielen. Unklar bleibt aber bisher, warum diese Erscheinungen nur in einem ganz geringfügigen Prozentsatz der ulcerativen Magenkrankungen eintreten.

Auch bei *schweren Gastroenteritiden* mit häufigem Erbrechen und schweren Diarrhoen kann es zu Hypoglykämien kommen (HILLINGER u. KNOPFELMACHER). Hauptsache dürfte hier wohl die subakute oder chronische Unterernährung sein.

Daß auch eine *Pankreatitis* (SEALE, BRING, SPEUGLER, SCHNETZ u. a.) oder *Pankreassteine* (HEPERMAN u. GLAS, BRINK u. SPONHOLZ) hin und wieder eine Hypoglykämie auslösen können, ist verständlich, da der Entzündungsprozeß meist das Inselsystem mit ergreift [Lit. bei E. GRAFE (Z)]. Weniger klar ist, warum es häufiger zu einer Hyperglykämie oder zu einem Diabetes kommt, gewöhnlich aber weder zu dem einen noch zu dem anderen. Voraussetzung bei jedem Abweichen des Kohlenhydratstoffwechsels von der Norm nach der Seite des Diabetes dürfte wohl ein konstitutionell minderwertiges Inselsystem sein.

### c) Hypoglykämien durch innersekretorische Störungen

Wir wissen heute mit Sicherheit, daß nicht nur der Inselapparat, sondern auch Hypophyse, Nebennieren und Schilddrüse an der Regulation des Blutzuckers beteiligt sind [Zusammenfassendes in dem Referat von GRAFE (1941)] meist im Sinne eines *Antagonismus* zum Insulin. Während Überfunktionszustände der genannten Inkretdrüsen den Blutzucker in die Höhe treiben, wird er durch Unterfunktion herabgesetzt.

POPGES war 1910 wohl der erste, der bei dem M. Addisoni eine Hypoglykämie beschrieb. Alle späteren Nachuntersuchungen haben das bestätigt [vgl. aus den letzten Jahren MAKROVITZ sowie STANTON, JONES, MARBLE (1954)]. Besonders eindrucksvoll in dieser Richtung ist eine Beobachtung von RABINOWITZ u. BARDEN, die einen Kranken im hypoglykämischen Koma verloren, wobei autopsisch ein vollständiger Ersatz des Nebennierenmarks durch lymphoides Gewebe gefunden wurde. In einem gleichfalls tödlich verlaufenen Falle von BRIGGS handelte es sich um schwerste Rindenatrophie.

Eine *hypophysäre Hypoglykämie* beschrieb zuerst J. WILDER (1930) bei 2 Fällen von Hypophyseninsuffizienz. Zahlreiche ähnliche Beobachtungen mit Blutzuckerwerten zum Teil bis zu 28 mg % herunter bei SIMMONDScher Krankheit folgten. Besonders häufig scheinen sie bei dem oben genannten fetten oder mitgierten Typ (*Reye*) zu sein, manchmal in Anfällen. Auch hypothyreotische Züge können hin und wieder im Sinne einer polyglandulären Insuffizienz damit verknüpft sein (CURSCHMANN). LLOYD verlor einen Kranken im konvulsiven

Die ersten anatomischen Befunde beschrieb (1926) WAPREY, der aber seinerseits über den klinischen Befund nicht informiert war. Es ist das große Verdienst von P. WILDER u. Mitarb. von der Mayo-Klinik, die entscheidende Brücke zwischen klinischen und pathologisch-anatomischen Befunden geschlagen zu haben, indem sie bei einem Kranken mit schwerster schließlich trotz ungeheurer Zuckermengen (bis 1 kg pro Tag) tödlich endender Hypoglykämie autopsisch als Ursache ein Inselcarcinom mit Lebermetastasen fanden. Aus dem Pankreastumor konnten die genannten kliniker große Mengen von Insulin gewinnen, so daß die Zusammenhänge nach jeder Richtung hin klar waren.

In der Folgezeit haufen sich die Beschreibungen ähnlicher Fälle besonders aus Amerika, wo die Krankheit anscheinend viel häufiger vorkommt als bei uns in Deutschland, wo KPAUSE, HABNAPP u. FRANK sie zuerst beschrieben. FRANTZ konnte bis 1944 aus der Literatur 149 sichere Fälle, CRAIN u. THORV bis 1949 208, darunter 10% maligne dieser merkwürdigen Krankheit sammeln. 100 davon waren gutartig, 28 wahrscheinlich 10 sicher maligne. Da SCHMITZ (unter LINDER) 1904 bereits 544 Fälle von Inseltumoren aus der Weltliteratur zusammenstellte und ESKELUND noch 2 weitere hinzufügte, so dürften im ganzen bisher wohl weit über 600 derartige Fälle beschrieben sein, darunter bis 1947 52 allein aus der Mayo Clinic [LOPEZ KRUGER u. DOCKERTY (1947)]. Männer und Frauen sind gleichmäßig betroffen, meistens im 4.—6. Lebensjahrzehnt. 5 stammen aus der JOSLINschen Klinik (vgl. MARBLE). In Deutschland waren es bis 1949 nur 47, darunter 2 Beobachtungen von KATSCHE sowie je eine von BERNARD u. DERPA-SCHMIDT. Auch in anderen europäischen Ländern sind die Zahlen niedrig.

Ich selbst beobachtete 2 sichere und einen sehr wahrscheinlichen Fall, die bisher nicht beschrieben wurden, da sie keine neuen Züge des Krankheitsbildes boten.

Dieses ist in seinen Grundzügen das gleiche, ob es sich um einen gutartigen oder bösartigen Tumor handelt und entspricht durchaus dem beim hypoglykämischen Schock, wie er bei therapeutischer Überdosierung von Insulin spontan oder beabsichtigt eintritt. Nur bleibt es nicht bei einem Anfall, sondern er wiederholt sich immer wieder, oft an Stärke zunehmend.

Merkwürdigerweise machen nicht alle Insulinome klinische Erscheinungen der Hypoglykämie. So fanden WIFFLE u. FRANTZ bei der systematischen Untersuchung von 4010 Bauchspeicheldrüsen 5mal ein Adenom als Zufallsbefund. Das gleiche gilt für das noch größere Sektionsmaterial der Mayo-Klinik, wo LOPEZ KRUGER u. DOCKERTY unter 10314 Sektionen 44 Adenome und 6 Carcinome d. h. in 0,6% der Fälle Insulinome feststellten, von denen auch mehrere im Leben symptomlos verlaufen waren. LINDER fand in der Weltliteratur bis 1903 im ganzen 139 Fälle von Inseltumoren ohne Hyperinsulinismus. Meist sind die Tumoren dann relativ klein, aber ganz vereinzelt sind auch etwas größere dazwischen, so daß es den Anschein hat, als ob die insulinproduzierende Potenz nicht immer die gleiche ist.

Noch merkwürdiger sind die paradoxen Kombinationen von Hyperinsulinismus mit D. m. JOHN, WELF, FALTA, RATHBRY u. Mitarb. sowie BRINK u. SZYFMAN haben solche sehr seltenen Beobachtungen mitgeteilt. Man sollte denken, daß diese beiden antagonistischen Prozesse sich in ihrer Entwirkung auf den Blutzucker aufheben müßten. Das Insulinom, das anscheinend nicht gleichmäßig vermehrtes Insulin ins Blut abgibt, verrät sich in solchen Fällen dadurch, daß anfallsweise oder für etwas längere Zeiten auch ohne Insulinjektion von außen beim Diabetiker hypoglykämische Phänomene auftreten. In manchen Fällen, vor allem bei Jugendlichen (FALTA), tritt der Hyperinsulinismus zuerst auf und wird dann durch einen neu hinzukommenden D. m. abgeschwächt.

einher (GENZEL) meist ist allerdings sofern überhaupt Störungen im Kh Stoffwechsel vorliegen das Gegenteil der Fall

Auch andere leichtere nervöse Störungen wie Neurastheme Psychopathie Migräne Hyperventilationstetanie sowie Ekklampsie können in seltenen Fällen Hypoglykämien allerdings meist geringfügiger Art aufweisen (Lit bei MEYTHALER u EHRMANN (Z))

Schließlich seien noch die sehr merkwürdigen ratselhaften Hypoglykämien bei Dystrophia musculorum progressiva erwähnt (CRUDDEN u SARGENT SEN DRAY u PLANGERIS SCHIEMANN u MASINI) (Lit bei MARBLE) erwähnt

### c) Exogen bedingte Hypoglykämien

Obwohl streng genommen diese Formen nicht in diesen Zusammenhang gehören seien sie doch an dieser Stelle kurz erwähnt Es handelt sich um die große Gruppe der medikamentös toxischen Hypoglykämien (Lit bei MEYTHALER u EHRMANN sowie MARBLE) Abgesehen von Insulin und Guanidinpräparaten (Synthalin Galegin usw) gehören hierher fast sämtliche Vergiftungen meist nach initialer Hyperglykämie Vielfach ist es eine Sache der Dosierung ob es bei letzter bleibt oder ob sich wie bei großen Mengen eine Hypoglykämie anschließt Die wichtigsten hier in Betracht kommenden Chemikalien und Drogen sind Phlorrhizin Phosphor Schwefel Chlor Tetrachlorkohlenstoff Hydrazin Morphin Strychnin Helvelarsäure Acetylcholin Atropin Ergotamin und fast sämtliche Schlafmittel in sehr hohen Dosen Interessant ist daß es auch nach Tb I neben hyper auch zu hypoglykämischen Erscheinungen kommen kann (Eigene Beobachtungen und Lit bei WAGNER u MESSERICH) Selbst körpereigene Stoffe in sehr großen Mengen können bei intravenöser Injektion diesen Effekt haben Ich nenne nur Secretin Duodenin Parahormon Vitamin C Selbst das Kochsalz gehört hierher

Der Mechanismus der Wirkung ist in vielen Fällen noch nicht klar und höchst wahrscheinlich sehr verschieden doch kann auf diese Fragen an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden (vgl dazu NEUMANNs Darstellung der Toxikologie im Hdb für Innere Medizin 4 Aufl Bd VI (Schlußband) im Druck)

### d) Der primäre Hyperinsulinismus (Zuckermangelkrankheit)

Allen bisher beschriebenen Formen der Hypoglykämie ist gemeinsam daß sie bei einem intakten Inselsystem sekundär von irgendwelchen anderweitigen Prozessen im Organismus ausgelöst werden Außerdem kann aber der Inselapparat auch primär erkranken sei es in Gestalt einer Hyperplasie oder eines Tumors der sowohl benigne wie maligne sein kann Auch besteht die Möglichkeit einer rein funktionell bedingten Insulinüberproduktion ohne nachweisbares histologisch pathologisches Substrat

#### a) Die perniciös organische Form des Hyperinsulinismus (Insulinom)

Es ist erstaunlich daß diese Krankheit mit ihrem typischen Befund sowohl in klinischer wie in anatomischer Beziehung erst sehr spät beschrieben worden ist obwohl nichts dafür spricht daß es eine wirklich neue Krankheit ist Vielmehr er wahren schon ältere Lehrbücher der pathologischen Anatomie (z B von ASCHOFF) benigne und maligne Tumoren des Pankreas als sehr seltene Befunde

Die erste klinische Darstellung stammt von HARRIS (1924) der das Syndrom hyperinsulinismus nannte aber sein anatomisches Substrat nicht kannte Dasselbe gilt für ähnliche Beobachtungen aus dem gleichen Jahre von CAMMIDGE u JONAS

In dem großen Krankengut von WIPPLE u. FRANTZ mit 195 Fällen von Hyperinsulinismus befanden sich 15 Kranke mit vollkommen normalem Inselbefund. Sieben davon müssen für unsere Beobachtung wohl ausscheiden, da 4mal doch eine Hypertrophie der Gesamtdrüse vorlag und 3mal eine Pankreatitis, die primär den dann sekundär bedingten Hyperinsulinismus auslöste.

Es liegen auch vereinzelte Obduktionen vom sogenannten primären funktionellen Hyperinsulinismus vor, in denen nicht nur am Inselapparat, sondern auch an den übrigen Inkretdrüsen und sonst im Körper nichts Pathologisches gefunden wurde, so daß eine sekundäre Form nach unseren heutigen Erkenntnissen ausgeschlossen werden konnte.

Auf jeden Fall ist diese Form des Hyperinsulinismus mit ausgesprochenen Hypoglykämien, die übrigens nie progredient zu sein pflegen, extrem selten und erst die Zukunft kann die definitive Entscheidung bringen, ob sie wirklich zu Pecht besteht.

### a) Die Therapie der Spontanhyperglykämien

Für den hier einzuschlagenden Weg ist entscheidend, ob es sich um einen sekundär funktionellen oder primär organischen Hyperinsulinismus handelt. Bei der ersteren Gruppe, der wesentlich leichteren und harmloseren, kommt nur eine interne Therapie in Betracht; bei der letzteren schließlich fast immer eine chirurgische.

#### aa) Die interne Therapie

Sie ist im Prinzip die gleiche wie bei der therapeutischen Überdosierung des Insulins, d. h. also im Anfall Glucosedarreicherung in jeder Form und auf jedem Wege und in jeder notwendigen Menge bis zur Normalisierung des Blutzuckers, eventuell mit Unterstützung durch Adrenalin oder Hypophysin (0,5 bis 1,0 cm<sup>3</sup>).

In den anfallfreien Zeiten ist eine eiweißreiche, kohlenhydratarme und hinsichtlich des Fettes etwa normale Kost am besten in mehreren kleinen Mahlzeiten zu verabreichen, um den Inselapparat möglichst zu schonen (COYNE u. COYNE), denn die KH sind ja der adäquate Reiz für die Insulinproduktion, und je weniger KH die Kost enthält, um so geringer ist nach BEST u. MITARL der Insulingehalt der Bauchspeicheldrüse.

Eine etwas kohlenhydratreichere Kost kommt höchstens bei hepatogen bedingten Hypoglykämien in Betracht, ist aber auch hier nicht unbedingt notwendig.

Bei allen sekundär ausgelosten Formen ist natürlich die Hauptaufgabe, die primär zugrundeliegenden Krankheiten zur Ausheilung zu bringen.

Einen anderen Weg schlägt die *Inkrettherapie* ein. Ihre Aufgabe ist es, die kontrinsularen Faktoren zu verstärken. Dazu eignen sich am besten die Schilddrüsenpräparate MARX, HOLZHAUSEN u. BLECK u. a. (Lit. bei MEYTHALER (1949)). Sie sahen dabei ein zeitweises Schwinden der Anfälle, wenn auch dabei die Nuchternwerte des Blutzuckers meist nicht normalisiert wurden.

Sehr zweckmäßig sind auch Hypophysenpräparate. So sahen GRAHAM u. OAKLEY günstige Einwirkungen von dem LÖWENHEIMER Hypophysenvordrüsentrakt, der in einer Gesamtmenge von 673,70 g injiziert wurde. Selbst Hypophysentransplantationen sind von v. BERGMANN, KYLLIN u. a. (Lit. bei MARX) mit Erfolg durchgeführt worden. Wie wirksam selbst bei einem echten, später mit Erfolg operierten Insulinom eine gesteigerte Hypophysentätigkeit sein kann, zeigt eine interessante Beobachtung von KATZ, in der eine derartige Kranke während der Schwangerschaft ihre Anfälle verlor, anscheinend wie KATZ mit Pecht vermutet, infolge vermehrter Tätigkeit der Schwangerschaftshypophyse.

eruierten was meist auch gelingt. Je schwerer die hypoglykämischen Erscheinungen je stärker der Anfallcharakter und je größer die zur Bekämpfung notwendigen Zuermengen um so mehr wächst die Wahrscheinlichkeit daß ein Insulinom vorliegt.

So läßt sich doch in etwa 90% der Fälle die richtige Diagnose stellen manchmal aber leider noch nicht im Anfang und das ist sehr bedauerlich da bei häufigen und längeren Anfällen von Hypoglykämien sich cerebrale Schäden entwickeln können die manchmal irreversibel sind so daß selbst nach gelungener Operation dauernde Ausfallserscheinungen in der physischen oder psychischen Sphäre bestehen bleiben können.

Daher hat man sich bemüht durch besondere Belastungen schon möglichst frühzeitig die Diagnose zu stellen. Dextrosebelastungen weisen zunächst einen normalen oder diabetischen Gipfelerlauf auf. Die Ausgangswerte werden nach 3—4 Std meist wieder erreicht. Während aber bei Gesunden und Sekundärhypoglykämischen die Kurve entweder gar nicht oder nur ganz mäßig absinkt und rasch wieder den Nuchternwert erreicht bleiben bei den Insulinomen die Zahlen tief oder sinken kontinuierlich noch weiter ab [WIPPLE u. Mitarb. MARBLE (Z) u. a.]

Noch zuverlässiger wenn auch gefährlicher wegen der Komagefahr ist die intravenöse Belastung mit 0.1 E pro Kilogramm Insulin (LUFF). Der Blutzucker sinkt dann auf tiefe Werte von 30—40 mg % und weniger und steigt im Gegensatz zu den sekundären Formen auch in den nächsten Stunden nicht wieder an oder erreicht jedenfalls in 3—4 Std noch nicht wieder die Ausgangswerte.

Natürlich läßt sich auf diese Weise nicht entscheiden ob es sich um einen Insel tumor oder eine Pankreashypoplasie handelt doch ist das kein großes Unglück da in jedem Falle die Indikation zum chirurgischen Eingriff gegeben ist.

Die seltenen symptomlos verlaufenden Tumoren sind diagnostisch natürlich überhaupt nicht zu fassen bedürfen aber auch keiner Behandlung.

### β) Die funktionelle Form des primären Hyperinsulinismus

Gibt es außer dem bisher besprochenen primären organischen Hyperinsulinismus auch eine funktionelle Form bei der weder Tumoren noch Hyperplasien des Inselsystems gefunden werden? Früher wurde das von den meisten Autoren geleugnet aber aus den letzten Jahren liegen einige Beobachtungen vor die doch sehr für die Existenz einer solchen Form sprechen. Man hat sogar eine konstitutionelle Form der Hypoglykämie unterschieden besonders bei Vagotonikern. SCHRODER beschrieb eine sonst ganz gesunde Studentin die nach 3tägiger Gemütsfettkost schwerst hypoglykämisch wurde. Ähnlich lagen die Verhältnisse bei einem stark nervös belasteten Marineoffizier mit vagotonischer Einstellung von DORE und in Beobachtungen von ERKELENTZ u. KUHN. ZIEGLER WILDER JANSEN STENSTROM u. a. Fast immer handelt es sich um nicht sehr stark ausgesprochene Symptome bei Vagotonikern oder sonst vegetativ Stigmatisierten. Betroffen sind oft Kinder. Manchmal kann man schwanken ob solche Fälle nicht in die Gruppe der sekundär nervös induzierten Formen gehören vor allem dann wenn die Hypoglykämien nicht sehr schwer sind. Manche solcher Kranken sind wegen Verdacht auf Insulinom operiert worden ohne daß sich am Inselapparat etwas Pathologisches fand. Das gilt auch für eine kürzlich mitgeteilte Beobachtung von JOHN (CLEVELAND) bei einem 3jährigen Jungen mit schweren hypoglykämischen Symptomen. Da kein Tumor nachzuweisen war wurde eine Resektion der Hälfte der Bauchspeicheldrüse durchgeführt die bei gleichzeitiger fettreicher und relativ kohlenhydratarmer Kost eine Heilung brachte die in einer anschließenden Beobachtungszeit von 2 Jahren bestehen blieb.

Nach der neuesten Statistik von LINDER u. SCHMITZ die auch über 4 eigene Fälle berichten wurden bis 1935 über 300 Kranke operiert 90% wurden geheilt die Mortalität betrug etwa 9%

Über die Ergebnisse mehr oder weniger weitgehender Resektionen der Bauchspeicheldrüse bei Hyperplasien oder nicht auffindbarem Tumor liegen nur relativ wenige und widerspruchsvolle Mitteilungen vor. DAVID stellte (1946) 18 Fälle mit partieller Resektion zusammen. Davon starben 4 und 8 zeigten nach der Operation keine Besserung des klinischen Bildes. Gunstiger waren die Ergebnisse in 17 Fällen von subtotaler Resektion. Von diesen wurden 12 gebessert und nur einer starb. Dieser größere Eingriff bringt allerdings vermehrte Gefahren mit sich, weil der Pankreasrest degenerieren kann, so daß es dann zu einem DM kommen kann (BELL u. BEST zit. bei MANDEL).

Über erfolgreiche Pankreasresektionen berichten auch LAINE u. GIVESTRE.

In einzelnen erfolglos operierten Fällen ergab die Sektion das Vorhandensein von überfunktionierendem aberrantem Pankreasgewebe. Da dies am Magendarmkanal oder seltener an der Gallenblase oder am Omentum bzw. Mesenterium gelegen sein kann und gewöhnlich keine großen Tumoren macht, so ist es fast aussichtslos, dies Gewebe bei der Probeparatomie zu finden. HOLMAN hat 5 F. G. SMITH einen derartigen Fall, in dem sogar die Auffindung eines Plaques von Pankreasgewebe am Duodenum und eine erfolgreiche Exstirpation mit anschließender Heilung gelang, beschrieben.

Bei erfolgreicher Operation steigt vielfach sofort der Blutzucker an, manchmal auf übernormale Werte (300—400 mg %) so daß Insulin in kleinen Mengen (10 bis 15 E) gegeben werden muß. In anderen Fällen tritt der Erfolg erst allmählich ein.

Bei Insulinkarenomen hängt selbst wenn es wegen der Hypoglykämie zunächst erfolgreich operiert werden kann, das weitere Schicksal von der Metastasierung und der Möglichkeit ihrer Beseitigung ab.

Überblickt man die Erfolge der operativen Therapie im ganzen, so darf man in Anbetracht des furchtbaren, sonst nicht zu beeinflussenden Leidens mit ihnen zufrieden sein, zumal die Hoffnung besteht, daß die Resultate mit der Zeit noch besser ausfallen.

## Literatur

### I Zusammenfassende Darstellungen

- BECKERT W. Spontanhypoglykämien. Med. Klin. 1949 44.  
 COVY J. W. Diagnosis and treatment of spontaneous Hypoglycaemia. J. Amer. Med. Assoc. 194 130 (1944).  
 GRAVE F. Die Spontanhypoglykämien und der Hyperinsulinismus. Hdb. d. inn. Med. 4. Aufl. Bd. 1, II, S. 377 (1930).  
 KATSCHE G. u. M. GULZOW. Die Krankheiten der Bauchspeicheldrüse. Hdb. d. inn. Med. 4. Aufl. Bd. 1, S. 99 (1937).  
 LUFT P. Spontaneous hypoglycaemia with special reference to the diagnosis of hyperinsulinism. Acta med. scand. (Stockh.) 141 65 (1944).  
 MARBLE A. Hyperinsulinismus. in JOLLES u. Mitarb. Treatment of Diabetes mellitus 8. ed. Philadelphia: Lea Febiger 1946 u. 9. ed. ebenda 1949. — MEYTHALER, F. u. M. EUPMANN. Über Spontanhypoglykämien. Erg. inn. Med. 24 110 (1938). — MEYTHALER, F. Hypoglykämie, Spontanhypoglykämie und Hyperinsulinismus. Wztl. Forsch. 3 149 (1949).  
 WILDER J. Klinik und Therapie der Zuckermangelkrankheit. Wien, Leipzig und Bern: Weismann & Co. 1936. — WILDER J. M. Clinical diabetes and Hyperinsulinism. Philadelphia: Saunders 1940.

### II Einzelarbeiten

#### a) Endogene akute oder Hypoglykämien

- BANSI H. Das Hungerödem und verwandte Mangelkrankheiten. Stuttgart: Enke 1949. — BERNING H. Die Dystrophie. Stuttgart: Thiem 1949. — BELLIS H. L., and C. A. SARTER.



Auch ACTH und Nebennierenrindenpräparate besonders das Cortison kommen in Betracht Beobachtungen in dieser Richtung sind nur allerdings bisher nicht bekannt Auch Parathyreoidin und A T 10 sind versucht worden

Von *Medikamenten im engeren Sinne* seien Belladonnapräparate vor allem Belladenal und Beruhigungsmittel wie Brom und kleine Luminaldosen Valamin Valaminetten Doriden Nodular usw zur Dämpfung des oft übererregten vegetativen Nervensystems ferner Herzexzitanten wie Coffein Sympatol Ephedrin und Effortil außerdem Vitamine (C u B) selbst Priscol und Pervitin genannt Sie kommen natürlich nur für leichte Fälle in Betracht und ihre Wirkung ist falls sie überhaupt eintritt in der Regel nur geringfügig

Schließlich sei noch ein sehr heroisches heute wohl kaum noch verwandtes Verfahren erwähnt nämlich eine *Behandlung mit Alloxan* BRUNSWIG u Mitarb haben sie beim organischen Hyperinsulismus zuerst angewandt Bei Injektionen von 250—300 mg pro Kilogramm sahen sie in einigen Fällen erhebliche Besserungen und längere Pausen der Anfälle bei anderen Kranken blieb aber jeder Erfolg aus [Naheres bei BAILEY u MAPPIE (Z)] Neuere Beobachtungen bei TALBOT sowie COYNE u Mitarb Die Nebenerscheinungen dieser Therapie in Gestalt von Schüttelfrost Übelkeit Erbrechen Anämie Ikterus selbst komatösen Zuständen in einem Falle sogar der Tod mit einem Blutzuckerabsturz bis auf 16 mg % können sehr unangenehm sein und haben die Methode in Mißkredit gebracht Dazu kommt daß bei Autopsien die gewucherten Insulinzellen gar nicht geschädigt waren wohl aber in manchen Fällen die normalen Inselzellen (COYNE u Mitarb)

Die großen Erfolge der chirurgischen Therapie haben diesem gefährlichen Verfahren wohl endgültig den Todesstoß versetzt

### β) Chirurgische Therapie

Sobald eine sekundäre Hypoglykämie sich mit größter Wahrscheinlichkeit aus schließen läßt und ein primärer perniziöser Insulismus angenommen werden muß ist die chirurgische Therapie die Behandlung der Wahl Sie muß möglichst frühzeitig eingeleitet werden ehe es zu irreparablen Schädigungen des Gehirns infolge der dauernden Hypoglykämien gekommen ist Aufgabe des Chirurgen ist durch Probepankreatomie das Pankreas völlig freizulegen das Insulinom aufzufinden und zu resektieren oder falls eine Hyperplasie der Drüse vorliegt diese teilweise zu resektieren

Bei negativem Ergebnis der Operation und bei Fortbestehen der schweren Hypoglykämien ist manchmal eine 2. Laparatomie mit erneutem eingehendem Abtasten des Pankreas und eventuell weiterer Resektion der Drüse notwendig

HOWLAND CAMPBELL u Mitarb waren 1929 anscheinend die ersten welche ein Insulinom das sich als ein malignes erwies mit Erfolg operierten In Deutschland war es SAUERBRUCH (1936) der einen von HARNACK richtig diagnostizierten Inseltumor zur Ausheilung brachte Bis 1949 konnten LSECH u NOBLE aus der Weltliteratur 130 erfolgreich operierte Fälle zusammenstellen und um eine eigene Beobachtung vermehren Unter 160 Fällen von schwerer Hypoglykämie die WIPPLE 1942 aus der Weltliteratur zusammenstellte wurde in 136 ein Tumor gefunden davon in 107 Fällen bei der Operation In 103 Fällen war der Tumor bösartig in 30 entweder sicher oder wahrscheinlich maligne 11mal handelte es sich um ein Hamatom 2mal brachte die histologische Untersuchung keine Klärung

Die Mortalität betrug nach WIPPLE u FRANK (1944) bei 56 operierten Fällen 10,7% nach MANDL (1950) bei 107 Operationen 15% nach der Entlassung aus dem Krankenhaus starben noch weitere 8 Kranke unter denen 6 ein Carcinom hatten

Nach der neuesten Statistik von LINDER u. SCHMITZ die auch über 4 eigene Fälle berichten wurden bis 1933 über 300 Kranke operiert 90% wurden geheilt die Mortalität betrug etwa 9%.

Über die Ergebnisse mehr oder weniger weitgehender Resektionen der Bauchspeicheldrüse bei Hyperplasien oder nicht auffindbarem Tumor liegen nur relativ wenige und widerspruchsvolle Mitteilungen vor. DAVIS stellte (1946) 18 Fälle mit partieller Resektion zusammen. Davon starben 4 und 8 zeigten nach der Operation keine Besserung des klinischen Bildes. Gunstiger waren die Ergebnisse in 11 Fällen von subtotaler Resektion. Von diesen wurden 12 gebessert und nur einer starb. Dieser größere Eingriff bringt allerdings vermehrte Gefahren mit sich weil der Pankreasrest degenerieren kann so daß es dann zu einem DM kommen kann (BELL u. BEST zit. bei MANDL).

Über erfolgreiche Pankreasresektionen berichten auch LAINE u. CINPSTR.

In einzelnen erfolglos operierten Fällen ergab die Sektion das Vorhandensein von überfunktionierendem aberrantem Pankreasgewebe. Da dies am Magendarmkanal oder seltener an der Gallenblase oder am Omentum bzw. Mesenterium gelegen sein kann und gewöhnlich keine großen Tumoren macht so ist es fast unsichtbar. Dieses Gewebe bei der Probelaaparatomie zu finden. HOLMAN hat S. F. G. SMITH einen derartigen Fall in dem sogar die Auffindung eines Plaques von Pankreasgewebe am Duodenum und eine erfolgreiche Exstirpation mit anschließender Heilung gelang beschrieben.

Bei erfolgreicher Operation steigt vielfach sofort der Blutzucker an manchmal auf übernormale Werte (300—400 mg %) so daß Insulin in kleinen Mengen (10 bis 15 E) gegeben werden muß. In anderen Fällen tritt der Erfolg erst allmählich ein.

Bei Inselecarcinomen hängt selbst wenn sie wegen der Hypoglykämie zunächst erfolgreich operiert werden das weitere Schicksal von der Metastasierung und der Möglichkeit ihrer Beseitigung ab.

Überblickt man die Erfolge der operativen Therapie im Ganzen so darf man in Anbetracht des furchtbaren sonst nicht zu beeinflussenden Leidens mit ihnen zufrieden sein zumal die Hoffnung besteht daß die Resultate mit der Zeit noch besser ausfallen.

## Literatur

### I Zusammenfassende Darstellungen

- BERKET W. Spontanhypoglykämien. Med. Klin. 1941; 4: 4.  
 COVY J. W. Diagnosis and treatment of spontaneous Hypoglycaemia. J. Amer. Med. Assoc. 131: 130 (1947).  
 (RAFE F. Die Spontanhypoglykämien und der Hyperinsulinismus. Hdb. d. inn. Med. 4. Aufl. Bd. VII, S. 337 (1950).  
 KATZCH G. u. M. GULZOW. Die Krankheiten der Bauchspeicheldrüse. Hdb. d. inn. Med. 4. Aufl. Bd. IV/2, 297 (1953).  
 LUFT R. Spontaneous hypoglycaemia with special reference to the diagnosis of hyperinsulinism. Acta med. scand. (Stockh.) 144: 63 (1947).  
 MARBLE A. Hyperinsulinismus in JOSLYN u. Mitarb. Treatment of Diabetes mellitus 8. ed. Philadelphia: Lea Febiger 1946; 9. ed. ebenda 1950. — METTHALER F. u. M. EHRLICH. Über Spontanhypoglykämien. Prtg. inn. Med. 64: 110 (1933). — METTHALER F. Hypoglykämie Spontanhypoglykämie und Hyperinsulinismus. Ärztl. Fortsch. 3: 143 (1949).  
 WILDER, J. Klinik und Therap. der Zuckermangelkrankheit. Wien, Leipzig und Berlin: Weidmann & Co. 1938. — WILDER, R. M. Clinical diabetes and Hyperinsulinism. Philadelphia: Saunders 1940.

### II Einzelarbeiten

#### a) Endogene sekundäre Hypoglykämien

- BANSI H. Das Hungerödem und verwandte Mangelkrankheiten. Stuttgart: Enke 1949. — BERNING H. Die Dystrophie. Stuttgart: Thieme 1949. — BILLIG H. H. and C. A. SPACH.

DING Industr Med 16 336 (1947) — BAIGUS Minnesota Med 17 527 (1934) — Amer J Digest Dis 3 436 (1937)

CAMMIDGE Lancet 1934 1277 — COLLIER A P and JACKSON J Amer Med Assoc 117 128 (1939) — CRAWFORD Amer J Med Sci 181 496 (1931) — CUPSCHEMANN H Endocrine Erkrankungen Dresden und Leipzig Steinkopff 1927

FISCHLER E Physiologie u Pathologie der Leber Berlin Springer 1930

GENZEL Über den Blutzuckergehalt bei Psychosen Wschr Psychiatr 65 327 (1934) — GILBERT J A L and D M DUNLOP Brit Med J 330 (1947) — GONELLE and MARCHÉ Occup Med 1 48 (1946) — GORDOV H and S Z LEVINE J Amer Med Assoc 83 95 (1925) — GRAFF E Der Diabetes mellitus als endokrine Regulationsstörung. Referat auf dem 57 Congr f inn Med Bd 67 (1951) — Hippokrates 2 64 (1951) — GULZOW M Dtsch Arch klin Med 193 318 460 (1948)

HAPRIS J Amer Med Assoc 83 729 (1921) — HILLINGER Jb Kinderheilk 90 1 (1914) — HOPKER W Der Einfluß der Krieg- und Nachkriegszeit auf den Diabetes mellitus Klin Wschr 1949 478

JOCHL Klin Wschr 1930 934 — JOWAS Med Clin N Amer 8 149 (1924)

KNOFFELMACHER W Wien med Wschr 1931 1156

LABBÉ M Presse med 1937 880 — LASCH F Dtsch med Wschr 1940 903 — LLOYD Bull Johns Hopkins Hosp 451 (1929) — LEHMANN J Klin Wschr 1950 118

MARK R E Z Arbeitsphysiol 2 129 (1929) — MARKOVITZ M Metabol 8 18 (1954) — MARX H Dtsch med Wschr 1936 843 — MARX H u LAUBENTHAL Nervenarzt 4 597 (1931) — MCGOVERY Endocrinology (Springfield Ill) 16 293 (1932) — MEYTHALER F u DROSTE Klin Wschr 1937 439 und 658 — MEYTHALER F u FISCHER Dtsch med Wschr 1951 69 — MEYTHALER F u E KURVLEIN Neurohormonale Kohlenhydratstoffwechsel Regulation der Leber und ihre Störungen Ärztl Forsch 5 H 6—8 (1951)

OBEPDYSSE K Kohlenhydratstoffwechsel bei organischen Erkrankungen im Sella ebiet Dtsch Arch klin Med 195 257 (1951)

PORGES O Z klin Med 69 341 (1910) — PORTIS S 4 Life situation emotions and hyperinsulinism J Amer Med Assoc 13 1781 (1950)

RABINOWICH and BARDEN J of Med Soc 184 494 (1932) — PATHERY E Bull Soc méd Hôp Paris 47 1978 (1931) — PAUSCH F Ärztl Wschr 194 681

STENSTROM A Dtsch Arch klin Med 153 181 (1926) — STANTON E P W JONES Jr and A MARBLE Arch Int Med 93 911 (1954)

WAGNER R u MESSERICH Dysfunktion im Zuckerstoffwechsel nach Tb 1 Dtsch med Wschr 1951 776 — WENDT H u P ARNOLD Dtsch med Wschr 1949 918 — WIDMARK E Biochem Z 156 454 (1955) — WILDER J Dtsch Z Nervenheilk 117 190 (1930)

#### b) Der primäre Hyperinsulinismus

ASCHOFF L Pathologische Anatomie 4 Aufl Bd 2 107, Jena Fischer 1919

BAILEY C C Alloxandibetosis in JOSLIN u Mitarb Treatment of Diabetes 8 ed Lea and Febiger 1946 — BECKER W H BRUNS Beitr 19 91 (1950) — BERNHARD F Klin und Prax 153 (1947) — BEST CH CAMPBELL and HAIST J of Physiol 94 900 (1939) — BIELSCHOWSKI A Klin Wschr 1937 1492 — BRUNSWIG A Surg etc 9 554 (1941) — The surgery of the pancreatic tumors London 1941 — BRUNSWIG A and others J Amer Assoc 124 212 (1944) — BRINK J Z klin Med 12 488 (1934) — BUCHNER F Klin Wschr 1932 1484

CAMMIDGE Lancet 1934 172 — CONN F and CONN J W Arch Int Med 69 86 (1941) — CONN J W D L HINERMAN and R W BURTCH Effects of alloxan upon human pancreas J Labor & Clin Med 3 347 (1941) — CRAIG Arch Int Med 60 88 (1934) — CRAIN E L and C W THORP Functioning pancreatic islet cell adenoma. A review of the literature and representation of two new differential test Medicine (Baltimore) 29 47 (1949)

DAVID V C A Ann Surg 123 836 (1946) — DERREA E u C SCHINDT Dtsch med Wschr 1948 274 — DOVE Bull Soc méd Hop Paris III ser 60 53 (1934) — DE REUL G C r l Assoc des Anatomistes Basel (1938)

ERCKELENTZ Munich med Wschr 1934 50 — ESKELUND V Acta path scand (Copenh) 33 113 (1953)

FALTA W Die Zuckerkrankheit 3 Aufl Berlin und Wien Urban & Schwarzenberg 1944 —

FRANK E Dtsch Arch klin Med 11 175 (1931) — FRANTZ Ann Surg 119 84 (1944)

GRAHAM G and W G OAKLEY The treatment of spontaneous hypoglycaemia due to hyperplasia of the islets of Langerhans Quart J Med (new Ser) 19 21 (1950) — GREIF St u E MORO Reactions hypoglycémie Munich med Wschr 1951 1161

HARNAPP G O Dtsch med Wschr 1936 840 — HARRIS J Amer med Assoc 83 79 (1924) — HEINE J u A MÜLLER Dtsch Arch klin Med 194 63 (1949) — HOLMAN E

Surg Clin Amer 13 71 (1933) — HOWLAND CAMPBELL and ROBINSON J Amer Med Assoc 93 674 (1929)

JOHN H J J Amer Med Assoc 1708 (1931) — JOHN H J Medical treatment of hyperinsulinism with report of a case Ohio State Med J 46 446 (1950) — JONES Med Clin N Amer 8 149 (1914)

KÄNDLERER H u H MICHEL Arztl Fortb 1 1 (1947) — KATSCH G Dtsch med Wschr 1948 71 — KATSCH G u A K FOCKER E Klin Med 153 438 (1955) — KRAUSE H Klin Wschr 1930 2346 KUH E Mchr Psychiatr 93 83 (1936)

LADLOW Amer J Path 14 12, (1938) — LAINE E et P J GIVESTRE Mem Acad Chir 3 40 (1947) — LEECH CH H and G M NOBLE Hyperinsulinism caused by islets cell adenoma review of the literature An report of a successful surgical case Ohio State Med J 43 707 (1949) — LINDER F u W SCHMITZ Arztl Wschr 1951 1 — LÖPPE KRUDER and DOCKERTY Surgery (St Louis) 80 49 (1947)

MANDEL F Der Hyperinsulinismus und seine chirurgische Behandlung in BOLLFUS Diabetes mellitus S 66 Wien und Innsbruck Urban & Schwarzenberg 1950 — MARX H Innere Sekretion Hb n n M d 3 Aufl VI 40 (1941) — MAXIMIER Lancet 1941 56 — MEY THEATER F u E KAHNLEIN Dtsch med Wschr 1953 437 und 495 — MLADY P Über die Wechselbeziehungen zwischen Hypophys und Inselorgan Klin Med (Wien) 5 96 (1950)

OGILVIE Quart J Med 6 23, (1937) — O'LEARY and WOMACK Arch of Path 1 91 (1934)

PHILLIPS A W J Amer Med Assoc 96 (1931) — PATHERY E u Mitarb Bull Acad Med Paris 111 III 38 (1934)

SMITH F G J Amer Med Assoc 114 454 (1941) — SZYFMAN Arch des Mal Appar digest 5 571 (1935) — SCHMITZ W Über Inselzellentumoren Inauguraldiss freie Universität Berlin (1941) — STEVENSON N Nord med Tidskr 190 (1936)

TALBOT zit bei C C BAILEY 181 — TERBRUGGEN A Beitr path Anat 59 3, (1931) Klin Wschr 1941 310 Virchows Arch 31, 407 (1948)

WARREN S Amer J Path 33, (1936) — WEIL C K Internat Clin 4 ser 4, (1939) — WELDER C F ALLAN POWER and ROBERTSON J Amer Med Assoc 9, 348 (1917) — WIFFLE A O Surg 16 39 (1944) — WIFFLE BAUMAN and HAMLIN Amer J Med Soc 101 69 (1941) — WIFFLE A O and FRANTZ Ann Surg 101 199 (1935)

ZIEGLER E Schweiz med Wschr 1937 399

## 7 Glykogenspeicherkrankheit (Glykogenose, von GIERCKE Krankheit)

Die 3. Krankheit des Kohlenhydratstoffwechsels ist die Glykogenspeicherkrankheit oder Glykogenose. Sie ist von allen 3 die seltenste und die rätselhafteste. Während die beiden bisher besprochenen primär oder sekundär Erkrankungen des Inselsystems der Bauchspeicheldrüse sind, ist die Glykogenose in der Leber, in den Nieren, im Herzen und in anderen Organen lokalisiert, während Veränderungen am Inselapparat in der Regel fehlen.

### a) Vorkommen und Erbliehkeitsverhältnisse

1929 wurde die vielfach nach ihm benannte Krankheit von EDGAR VON GIERCKE entdeckt. Er bezeichnete sie als Hepato Nephromegalia glycogenica. Später wurde sie meist Glykogenspeicherkrankheit oder Glykogenose (Gl.) genannt, die französische Klinik spricht von einer Hepatomegalie polycorice.

BEUMER (7) definierte sie 1933 in seinem großen Referat etwas ausführlich und im ganzen zutreffend als eine angeborene, oftens familiar von bestimmbaren oder rassischen Einflüssen unabhängige mit charakteristischen Wachstumsstörungen verbundene Stoffwechselanomalie, deren Eigentümlichkeit darin liegt, daß trotz gewaltiger aufgespeicherter Glykogenvorräte infolge mangelnder Glykogenolyse der Stoffwechsel im Zeichen chronischen Zuckermangels steht.

An dieser Definition war heute nur zu ändern, daß die Krankheit anscheinend immer erblich ist und daß die jüdische Rasse nach neuen Untersuchungen von ABRAHAMSON u KURTZ doch vermehrt betroffen ist. Die Bevorzugung eines Geschlechtes besteht nicht. Moderner weil auch die Pathogenese mit umfassend ist die Definition von ZELLWEGER (Z) Glykogenose ist eine Thesaurismose, bei welcher Glykogen von normaler oder abnormaler Struktur in verschiedenen von Fall zu Fall wechselnden Organen aufgestapelt wird und wo in der Regel eines

der am Glykogenauf- und abbau beteiligten Enzyme ganz oder teilweise fehlt ZELWEGE unterscheidet ähnlich wie früher CREVELD 4 Formen Leberglykogenose Typ I von GIERCKESsche Krankheit 2 Leberglykogenose Typ II cirrhotische Form 3 Herzmuskelglykogenose POUPÉsche Form 4 Neuromuskuläre Glykogenose

Die Krankheit ist ausgesprochen selten wenn auch nicht so selten wie man früher annahm Bis 1939 waren 59 Fälle bekannt [MASOV (Z)] 46 weitere Fälle darunter allein 21 von HANHART aus der Schweiz konnte ich in meinem Handbuchartikel bis 1948 (Lit dort) zusammenstellen Weitere Aufzählung in der kleinen Monographie von DEBRÉ

Seitdem sind noch Beobachtungen von CHIEFFI u NASSI (1949) WACHSTEIN (1947) BARTA u LASZLO (1948) R WAGNER (1948) ESSELBOFF DAVIS HAMBLEY (1950) CLEMENT GODVIAN BRIEL (1950) und GATTARI (1950) erschienen so daß die Gesamtzahl der beschriebenen Kranken Ende 1955 etwa 150 betragen haben dürfte Neueste Zusammenstellungen mit eigenen Beobachtungen finden sich bei ZAKON u Mitarb (1953) KOULISCHEF u PICKERING (1956) sowie SCHULMAN u SATOFFEN mit neuen eigenen Fällen letztere mit 3 Fällen bei Neugeborenen Manche aus geheilte Fälle mit vorwiegender oder isolierter Herzbeteiligung sind gewiß un-  
erkannt geblieben

Es ist erstaunlich daß diese Krankheit mit ihren handgreiflichen anatomischen und histologischen Befunden besonders an der Leber erst 1929 entdeckt wurde

Klinische Beobachtungen gehen allerdings vielleicht schon bis 1901 (LERE BOUILLET) zurück

Die Erblichkeitsfrage ist von HANHART (1946) bei sämtlichen 21 von ihm gefundenen derartigen Kranken in der Schweiz auf das Genaueste untersucht worden Er fand in jedem Falle Vererbung und zwar in einfach recessiver Form ähnlich wie beim Diabetes mellitus der mehrfach in der gleichen Sippe erscheint HANHART nimmt an daß ein und derselbe meist nur zur Zuckerkrankheit führende krankhaft mutierte Erbfaktor in einem noch zu bestimmenden besonderen Genmilieu zugleich eine Glykogenose oder auch nur eine solche bedingen kann weil sich seine Wirkung auf ein übergeordnetes nicht nur die Assimilation sondern auch die Dissimilation des Glykogens kontrollierendes im Zwischenhirn zu lokalisierendes Regulationszentrum bezieht

Gehäuftes Vorkommen ist z T neben D m auch von anderen Beobachtern beschrieben worden So fanden ABRAHAMSON u KURTZ in einer jüdischen Familie von 6 Kindern 4 an Glykogenose erkrankt Alle 4 starben an interkurrenten Infekten

Gleichzeitiges Zusammentreffen von Glykogenose und D m beim gleichen Individuum ist anscheinend bisher nur 2mal mit Sicherheit beobachtet und zwar von WERNER sowie BARTA u LASZLO In beiden Fällen fanden sich neben der Hepatomegalie Strukturveränderungen an innersekretorischen Drüsen besonders im Hypophysenvorderlappen glöse Restknötchen im Tuber cinereum und Nucleus paraventricularis Beide Autoren nehmen eine entscheidende Bedeutung des Hypophysenzwischenhirnsystems für die Entwicklung der Gl an

Möglicherweise gehören auch je 1 Beobachtung von GJURIC STETSON OHLER und JOSLIN BAILEY (Fall 6884) hierher

Einen Übergang von Gl in echten D m zeigten die berühmten Fälle von WAGNER u PARNASS sowie von WAGNER (Fall SIEGL)

## b) Pathologische Anatomie

Die pathologisch anatomischen Befunde bei der Gl sind außerordentlich gestaltenreich

In der ersten klassischen Beobachtung 1929 von E. VON GIERCKE bei einem 8-jährigen Mädchen betrug das Gewicht der Leber das Dreifache das der Nieren das Doppelte der Norm

Histologisch fanden sich enorme Glykogenmengen im Protoplasma der Leberzellen in den Epithelien der Hauptstämme und Schlingen der Nierenkanälchen und in geringerer Menge auch in den Glomeruli während alle übrigen Organe färbemäßig glykogenfrei waren

In einer zweiten Beobachtung von E. VON GIERCKE (1937) bei einem 14-jährigen Mädchen das an Meningitis starb war nur die Leber (2750 g Gewicht) vom Krankheitsprozeß ergriffen

SIEGMUND (2) hat in seinem großen ausgezeichneten Referat 1938 in Stuttgart gestützt auf 14 Fälle darunter 2 eigene die anatomischen Befunde in 5 Gruppen eingeteilt die auch heute noch zu Recht bestehen wenn ihnen auch noch eine neue hinzugefügt werden muß

In der 1. Gruppe ist die Gl. lokalisiert auf Leber und Nieren. In der 2. sind außer der Leber Herzmuskel Skelettmuskulatur Magenschleimhaut (?) Pankreas Nebennieren und Gehirn betroffen wobei die Nieren normal oder auch befallen sein können. In der 3. Gruppe ist das Herz fast isoliert erkrankt während die Leber kaum oder gar nicht betroffen war. CLEMENT GODMAN konnten bis 1930 nur 20 Fälle dieses seltenen Typus ausfindig machen. Bei der histologischen Untersuchung stellen sich die Herzmuskelfasern als breite Schlauche mit zentralem Hohlraum aber deutlicher Querstreifung dar. Das Sarkom ist vollgestopft mit kleinen und großen Glykogentropfen. Zum Teil sind die Fälle als diffuse Phabdomyome des Herzens schon früher beschrieben (PAUL H. SIEGMUND 1925 Lat. bei SIEGMUND (7)). Betroffen sind vor allem Säuglinge im ersten Lebensjahre. Die klinische Diagnose lautet meist kongenitale idiopathische Herzhypertrophie.

In der 4. Gruppe hat der Krankheitsprozeß außer der Skelettmuskulatur und dem Herzen die Zunge die glatte Muskulatur von Gefäßen und Magendarmkanal die Alveolarsepten der Lungen und die Reticulumzellen der Milz mit Glykogen einlagerungen ergriffen.

Die 5. etwas vielgestaltige Gruppe umfaßt vor allem Veränderungen bei Feten in denen eine starke Hyperplasie des Inselsystems z. T. mit Hyperinsulinismus im Vordergrund steht.

Es scheint mir notwendig noch eine 6. Gruppe anzufügen die vor allem durch Befunde am Zentralnervensystem charakterisiert ist. So fand UNSHELM Wucherungen oder Degenerationen an Gehirn und Rückenmarkszellen GÜTHER (1939) Hohlräume mit Kernverdrängung und Schwund der Nissl-Schollen in den Vorderhirnganglien zellen und Auerbachschen Plexus WYKOP (1913) gliose Restknötchen im Tuberculum und im Nucleus paraventricularis SCHWEIDEN Veränderungen von Ganglienzellen und Neuroglia an den verschiedensten Stellen des Zentralnervensystems.

Diese Befunde sind darum wichtig weil sie als Stütze einer zentralnervösen Genese der Gl. verwandt werden.

Für eine diencephal-hypophysäre Genese ließen sich auch Beobachtungen von ZIEGLER über Kombinationen mit Zwergwuchs ferner solche mit Mongolismus Cretinismus und Amyotonia congenita von CLEMENT GODMAN sowie die autopathischen Veränderungen im Hypophysenvorderlappen in dem Falle von BARTA u. LASZLO der auch diabetische Züge aufwies verwenden. Funktionale Störungen der Hypophysen- und Zwischenhirnfunktionen ohne anatomischen Befund sind auch in mehreren anderen Fällen (Lat. bei SIEGMUND) beschrieben worden.

Die Beurteilung aller dieser Befunde ist allerdings außerordentlich schwierig da sich kaum entscheiden läßt was Ursache was Folge und was zufälliges Zusammentreffen hinsichtlich der Gl. ist.

Das gleiche gilt für ihn und wieder beobachtete endokrine Veränderungen an Schilddrüse (Fall HERTZ JECKEL u WOLFF) sowie Nebennieren (Atrophie und Hypoplasie des Markteils) wie sie v GIERCKE KIMMELSTIEL SIEGMUND u a (Lit bei SIEGMUND) beschrieben haben. Ja man kann so weit gehen zu behaupten daß es fast kein Organ im Körper gibt das nicht in dem einen oder anderen Falle von Gl verändert gefunden wurde. Diese Tatsache macht es verständlich daß es außerordentlich schwierig wenn nicht bisher unmöglich ist von pathologisch anatomischer Seite her Einblick in die Pathogenese der Krankheit zu gewinnen.

Schließlich sei noch erwähnt daß in nahezu allen Fällen mehr oder weniger starke Wachstumsstörungen mit verminderter Körpergröße verzögerter Knochenreifung und Neigung zu Porose beim ausgebildeten Kinde vorliegen. HERTZ hat sich vor allem mit der Analyse dieser Veränderungen eingehend befaßt. Auch hier muß die Frage offen bleiben ob es sich um die Folgen des Kohlenhydratmangels infolge der Unfähigkeit das Angebot zu verwerten einer hypophysären Unterfunktion oder noch unbekannter Faktoren handelt.

### c) Chemische und pathologische Physiologie und Pathogenese

Die Ausführungen des letzten Abschnittes haben gezeigt daß die pathologische Anatomie wegen der Vielseitigkeit ihrer Befunde nur relativ wenig zur Lösung des Rätsels der Gl beizutragen vermag. Sie verschafft im wesentlichen nur Einblicke in die Folgen und Begleiterscheinungen dieses merkwürdigen Leidens. Zugrunde liegen zweifellos sehr schwere Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels die nur die Chemie zu analysieren und zu deuten vermag. Gestört scheint in erster Linie der Abbau des Glykogens. Diese Ansicht hatte schon der ausgezeichnete chemische Mitarbeiter von v GIERCKE der leider so früh verstorbene SCHONHEIMER 1919 geäußert und sie ist seitdem allgemein akzeptiert. JUNKERSDORF dachte zuerst an eine einfache Steigerung physiologischer Verhältnisse da er bei seinen Kohlenhydrat Mastversuchen bei Tieren nicht nur eine enorme Anreicherung der Leber mit schwer abbaufähigem Glykogen sondern auch eine Hypoglykämie und sekundäre Erschöpfung der Adrenalinproduktion erzielen konnte aber eine allgemeine Glykogenose konnte er nicht erzeugen. Auch sonst ist das bisher niemandem auf irgend einem anderen Wege gelungen.

SCHONHEIMER sah zwei Erklärungsmöglichkeiten für die Störungen des Glykogenabbaus entweder liegt ein Polysaccharid vor das mit Glykogen nicht identisch ist und daher nicht abgebaut werden kann — oder es handelt sich um eine Störung des fermentativen Glykogenabbaues. Für letzteres sprach die zuerst von ihm festgestellte wichtige Tatsache daß selbst nach 6 tagigem Autolyseversuch der Glykogengehalt der Leber unverändert blieb während die normale Glykogenolyse der Leber bereits in wenigen Stunden sich vollzieht.

Die späteren Untersuchungen von CORI u a haben diese 2 Alternativen bestätigt.

Die nächste Frage lautet: Warum kann das Glykogen bei der Glykogenose nicht abgebaut werden? Daß es kein pathologisches Glykogen ist wurde durch die Tatsache bewiesen daß zugesetzte normale Leber das Glykogen der Glykogenose in annähernd normaler Weise zerlegt.

Die weitere schon von SCHONHEIMER u v GIERCKE gemachte Annahme war daß die Leber der Glykogenosekrankten über kein glykogenspaltendes Ferment verfügt. In diesem Sinne faßte v GIERCKE die Glykogenose als eine An- bzw. Hypocymatose dysontogenetischer Natur im Sinne einer Persistenz fetaler Verhältnisse auf.

Diastaseuntersuchungen brachten aber die Hypothese daß es sich um einen Diastase-mangel handelt weitgehend zu Fall denn UNSHILM u CREVELD u a fanden im Harn die gleichen Autoren sowie BEUMER u LOESCHKE im Blut UNSHILM auch in der erkrankten Leber selbst ausreichende Mengen von Diastase.

Warum können trotz vorhandener spezifischer diastatischer Fermente die erkrankten Organe ihr gespeichertes Glykogen nicht abbauen? Es handelt sich ja nicht nur um die Leber sondern um fast alle von der Krankheit betroffenen Organe. Darüber kann kein Zweifel bestehen da der Organismus dieser Kranken die Zeichen schwersten Zuckermangels aufweist der sich vor allem in der starken Hypoglykämie und Ketonurie äußert.

Für das Ausbleiben der Glykogenolyse trotz vorhandener Diastase kommen zwei Möglichkeiten in Betracht die vor allem von SIEGMUND (Z) weitgehend diskutiert wurden.

1 Das Glykogen des Glykogenosekranken ist chemisch oder physiochemisch bzw. strukturell anders als das normale und daher für die vorhandene Diastase nicht angreifbar oder 2 das diastatische Ferment besitzt nicht das zu einer Wirksamkeit optimale physikalische oder physikochemische Milieu oder allgemein ausgedrückt es ist im Angriff auf das Substrat irgendwie behindert.

Die erste Möglichkeit ist außerordentlich unwahrscheinlich. Chemisch verschiedene Glykogene sind bisher nicht nachgewiesen worden und werden meist gelehrt so von PRINGSHEIM. Auch tierische und pflanzliche Stärke sind wahrscheinlich identisch da sie Phosphorsäure in der gleichen esterartigen Bindung enthalten und gleiche Röntgendiagramme ergeben. Allerdings behauptete früher OPPENHEIMER daß die Produkte des fermentativen Abbaues verschieden sind je nachdem ob sie vom Menschen Hund Kaninchen oder der Hefe stammen. Auch MACLEOD nahm 2 verschiedene Arten an. Es konnten auch die Hexoseformen die zum Abbau benutzt werden und beim Abbau wieder entstehen verschieden in ihrer Reaktionsfähigkeit sein. SCHWENKEL fand jedoch bei dem aus dem ersten Falle von M. v. GIERCKE isolierten Leberglykogen die normale spezifische Drehung von  $[\alpha]_D = +189.6\%$  bei einem Aschegehalt von 0.2%. Die Hydrolyse mit Schwefelsäure ergab reine Glucose. Daß Zusatz von normaler Leber das Glykogen der Glykogenose in normaler Weise spaltet wurde schon erwähnt.

UNSELM erhielt bei gleicher Versuchsanordnung in 4 Tagen selbst bei Eis schranktemperatur eine Hydrolyse von fast  $\frac{2}{3}$  des vorhandenen Glykogens. KIMMELSTIEL allerdings nur 2.0% Glucose weniger als bei kaullichem oder Hunde glykogen. Bei hydrolytischer Säurespaltung waren die erhaltenen Zuckermengen gleich so daß die Annahme von KIMMELSTIEL daß bei dem Glykogen der Glykogenose eine abwegige Polymerisation vorliegt und darin das Wesen der Krankheit beruhe nicht genügend gestützt ist. Dagegen spricht auch daß CHROMPTZKA bei der Untersuchung des Glykogens bei einem Falle von SIEGMUND keine Unterschiede im Abbau zwischen Glykogen der erkrankten und einer normalen Leber bzw. kaullichem Glykogen auffinden konnte.

SIEGMUND hat auch an die Möglichkeit einer abnorm festen Bindung des Glykogenose Glykogens an Proteine oder sonstige Tragersubstanzen des Zellprotoplasmas gedacht in Analogie zu den GABBEschen Untersuchungen über das Blutglykogen das auch nicht durch die Blutdiastase abgebaut wird. Auch UNSELM hat eine solche Möglichkeit erwogen. Um sie zu prüfen stellte SIEGMUND Verdauungsversuche mit Trypsin (GRÜBLER) an. Nach 3 Tagen war bei 30°C das Glykogen der Glykogenoseleber bis auf Spuren verschwunden aber leider hatten alle verwandten Trypsinpräparate eine so starke diastatische Wirkung daß die Glykogenspaltung auf dieses Ferment und nicht auf tryptische Wirkung zurückzuführen ist. Versuche mit diastasefreiem Trypsin das sich nach WILLSTATTER wohl mühsam herstellen läßt stehen bisher in Wien noch aus. Auch am Diastasemangel in der erkrankten Leber kann es nicht liegen denn diese Leber vermag kaulliches Glykogen in normaler Weise aufzuspalten.



Insulinempfindlichkeit der Gl. Kranken außerordentlich groß ist und komatöse Zustände eintreten können

Im allgemeinen muß man allerdings sagen daß trotz abnorm niedriger Blutzuckerwerte die klinischen Erscheinungen der Hypoglykämie oft unverhältnismäßig gering sind oder sogar fehlen können. Schwere Bewußtseinsstörungen mit epileptischen Anfällen sind große Seltenheiten.

Es scheint daß ähnlich wie beim primären Hyperinsulinismus eine gewisse Anpassung des Organismus sich einstellt vielleicht durch vermehrte Adrenalinproduktion.

Die Ketose ist meist gering kann aber in sehr seltenen Fällen (vgl. z. B. LOESCHKE) sich zu einem tödlichen Koma steigern. In den Morgenstunden ist sie meist am stärksten ausgesprochen und zeigt manchmal unabhängig von der Ernährung einen gewissen vielleicht von der Leber abhängigen Tagesrhythmus wie FORSGREN u. MÖLLERSTROM ihm für den Blutzucker beschrieben haben. Adrenalinbelastung erhöht wie beim Diabetiker die Ketose was wie dort mit den minimalen Glykosevorräten und der Notwendigkeit vermehrter Fettverbrennung zusammenhängt [BEUMER (Z)].

Bei den meisten Gl. Kranken besteht eine deutliche Hyperlipämie und Hyperlipidämie die manchmal ein Mehrfaches der normalen Werte erreichen kann. Auch die Verdauungs- bzw. Fettbelastungslipämie zeigt eine veränderte Kurve indem sie stärker ansteigt und langsamer abfällt als beim Gesunden. Man muß das wohl als Ausdruck einer sekundären Veränderung auch des Fettstoffwechsels auffassen für die ja schließlich auch die Ketonurie spricht.

Auch Schilddrüsendarreichung führte in dem Falle von WAGNER-PARNAS zu einem Anstieg des Blutfettes. Hier bestand auch gleichzeitig eine sonst anscheinend nie beobachtete Lipurie und Steatorrhoe die sehr schwer zu deuten ist (Diskussionen bei BIEDL, PARNAS, WAGNER und GRAFE).

Der *Energieumsatz* weist bei der Gl. keine Störungen auf anscheinend weder quantitativ noch qualitativ. Untersuchungen über die Abnutzungsquote liegen bisher nicht vor lassen sich wegen des großen Zuckermangels auch kaum exakt durchführen. Nach HERTZ können die Kreatin-Kreatininwerte manchmal erhöht sein. Der *Grundumsatz* scheint nach den wenigen Untersuchungen von WAGNER-PARNAS und von VAN CREVELD u. a. normal zu sein. Auf Zuckerezufuhr steigt der RQ an wenn auch manchmal verspätet und weniger stark als in der Norm. Die von WAGNER-PARNAS beschriebenen Erhöhungen über 1.0 die für eine Fettbildung aus Zucker sprechen wurden sind von CREVELD wohl mit Recht bestritten worden.

Der *anorganische Stoffwechsel* hat bisher noch keine systematische Bearbeitung gefunden. Verzögerungen von Wasser und Harnstoffausscheidung kommen anscheinend vereinzelt vor (WAGNER-PARNAS) sind aber nicht die Regel (HERTZ). Schließlich sei noch erwähnt daß die Werte für Ca und P im Blute normal sind (LOESCHKE).

Die *Prognose* ist im allgemeinen schlecht bessert sich aber mit zunehmendem Alter (ESSELBORN u. Mitarb. (1950)). Hinsichtlich der *Therapie* sei meine Darstellung im Hdb. inn. Med. (Z) (1956) und die Zusammenfassung von ZELLWEGER (Z) (1956) verwiesen. Überzeugende Erfolge hat sie nicht aufzuweisen.

## Literatur

### I Zusammenfassende Darstellungen

- BECKMANN K. Die Speicherkrankheit. Hdb. d. inn. Med. 4. Aufl. Bd. III/2 S. 913 (1953).  
 BEUMER H. Glykogenspeicherkrankheit. Klinisches Referat auf der 14. Tag. der Ges. f. Verd. u. Stoffwechselkrankh. Sept. 1938. Verh. S. 188. Leipzig: Thieme 1949.

- DEBRÉ P Polycor es Iar s Gaston Do n 1948  
(BAFE E De Glykogenspe cherkrankhe t Hdb der inn Med 4 Aufl Bd VII/2 S 3 u 3 1 (1952))  
MASON E Glycogen d ease n Duncans D s a s of metabolism — ed p 600 Phila d lph a and London Saunders 194  
EGMUND H Glykogenspe cherkrankhe t Patholo isches Referat auf der 14 Tag der Ges f Verd und Stoffwkr Sept 1938 Verl S 150 Leipzig Theme 1939  
STROEBE F D s Glykogenspe cherkrankhe t Hdb d inn Med 3 Aufl III, 1300 (1938)  
WAGNER P D s Glykogenspe cherkrankhe t Er nn Med 53 60 (193 )  
ZELLVEGER H G l kogen pe herkrankhe ten Dtsch med Wschr 1946 1907 (58 Z tate)

## II En elarben

- ABRAHAMSON H and L KURTZ Familial glycogen d ease Amer J D s Childr 2 510 (1946)  
BARTL L and J LASZLO Glycogenosis associated with Diabetes mellitus Pediatr La cet 4 197 (1948) — BEUMER H u A LOEN HKE Mun h med Wschr 1933 377 — BERGL A Innere Sekret on Aufl Bd I S 24 Berlin und W en Urban & S hwarzenberg 1913 BRIDGE E M and L D HOLT J of Pediatr 99 (194 )  
CHIEFFI A and L NASSI ition of e her and a oholb nzone extracts from the thymus on children w th normal and patholo g metabo sm of glycogen P v Clin p d atr 43 0 (1915) CRO ETZKA t be S EGMUND (?) — CLEMENT D H and C C GODMAN Glycogendisease re emblng mon ol sm cre nism and amyotonia congenita Case report and rev w of l eratur J of Pediatr 36 11 (19 0) — CORI G T Ö terr Z Kinderheilk 10 38 (1954) CORI G T Il of bol Chem 199 661 (19 2) 855 COR G T Harvey Lectures 45 14 (1957) CORI G T and SCHULMAN I L Ped atr 14 646 (1954) — CREVELD S VAN Z kind rheilk 9 (193 ) — Nederl Tjds hr Gene sk 1933 4639 — Arch D Childr 9 9 (1934)  
ELLIS R W B and W W PAYNE Quart J Med N s o 0 (1936) — ESSELBORN V M C D DA is and C D HAMBLEN Eff e t of the menarche in a pubescent girl w h a sy drome resemblng glycogen d ease J Clin Endocrin 10 339 (19 0)  
FASOLD H Z exper Med J 63 (1933) FOSKREY Dtsch med W hr 1939 754  
GABBE E Verl physik med Ges Wurzberg (1907) — GATTARI M and H S MORETTI C ercke d ease Pre se méd ar nt 1919 958 GERCKE F Hepato Nephrom gal a glycogenica (Glykogenspe herkrankhe t der Leber und Neren) Be tr path Anat 8 497 (13 9) 99 349 (1937) GOETTCH O Mschr Kinderheilk 3 50 (19 7) GJURIC zt be BR EN SCHLECHER and PEPSON Arch Int Med 50 695 (1937) GUNTHER R Ein Be trag zur Kenntnis d r Glykogenspe herkrankhe t Virchows Arch 804 87 (1933)  
HALBERTSMA T Z Kinderheilk 53 9 193 ) HANSHART E Über die Erbbedingthe t der Glykogenosen und deren Bez ehung n zum Diabete mellitus Schweiz med Wsch 184 163 HERTZ W Spe herkrankhe ten m kind alter Arch Kinderheilk 104 108 (193 ) — HERTZ W u E JECKEL Glykogenspe cherkrankhe t m t dem klin Bilde des Myxodems Z Kinderheilk 64 247 (1936)  
JOSLIN E P u M tsrb Treatment of Diabetes mellitus 8ed S 0 375 u 149 Philadel phia Lea and Feb er 1946 JUNKERSDORF P Glykogenspe hrung und Glykogenspe cherkrankhe t Klin W chr 1933 899  
KIMMELSTEL P Über Glykogeno e Be tr patl Anat 91 1 (1933) KOULISCHER N and D E PICKERING Am r J D s Childr 91 103 (1956)  
LÉBESQUILLET M P Bull Soc pediatr de Par s p 89 (1901) — LESSEP u ZIFF Bo chem Z 140 43 (19 3) LUNENFELD F Mschr Kinderheilk 64 330 (1937) LOESCHKE A Z Kinderheilk 63 553 (1937)  
MACLEOD J J R Der Kohlenhydratstoffwe hsel Berlin Sprm er 19 7 — MAURIAC P Paris med 1934 5  
NENKESBOOK Bydra de kennis de Hepatomegal a glycogenica Delft 1937  
OFFENHEIMER C D s Fermente Jena Fsche 19 7 — OSLER W z t na l QUADRI G Dtsch Arch Klin Med 11 33 (1915)  
PFAUNDLER M Z kind rheilk 41 78 (1906) — POFF J C Nederl Tjdschr Geneesk 6 304 (193 ) PRINCHETT I E phys of Chem 3 66 (191 )  
ROSENSTERN J Jahresk f ärztl Fortb J 6 3 16 (1930)  
SÉMELA QUE zt be BEUMER ( ) — SCHNEIDER J Infant le Herzhypertroph e Be trag zur Glykogenkrankhe t Helvet paediatr Acta 368 (1940) SCHOENHEIMER R Über me g nart e Störung des Kohlenhydratstoffwechs ls Z physiol Chem 18 148 (1929) — SCHULMAN I L and PH SATUREN Pediatr 14 63\* (19 4) ref Congr Zbl 16 J 5—6 36 (19 5) — DRIKH and O FLYM Lan et 1933 9 — STETSON and OSLER New England J Med 21 6\* (1937) — STOLLE S D Med Welt 1580 (1939)

- THANNHAUSER S J S L SORKIN and A I BOVCADDO J Clin Invest 19 681 (1940) —  
 THOENES F Mochr Kinderheilk 43 515 (1930)  
 UASHELM E Über die Glykogenkrankheit Dtsch med Wochr 1934 633  
 WACHSTEIN W Glykogenstorage disease predominantly involving the hearth Report of a  
 case with biochemical phosphatase studies Amer J Med Soc 214 401 (1947) — WAGNER R  
 Glykogen Storage Disease Bull New Engl Center 10 7 (1948) — Glykogencontent of isolated  
 white blood cells in glykogen storage disease Amer J Dis Childr 73 559 (1947) — WAGNER  
 P u J A PARVAS Über eine eigenartige Störung des Kohlenhydratstoffwechsels und ihre  
 Beziehungen zum Diabetes mellitus Z exper Med 2, 361 (1921) — WARRANY J W  
 Kinderheilk 43 30, (1927) — WERNER M Virchows Arch 312 258 (1943) — WILDER  
 R M F N ALLAN M H POWER and H E ROBERTSON J Amer Med Assoc 89 348  
 (1927) — WOLFF K Beitrage zur Morphologie und Chemie der Glykogenspeicherkrankheit Beitr  
 path Anat 97 289 (1936) — WORSTER C and DREVOT Proc Roy Soc Med III 8 et  
 study dis childr 46 (1923) — WORSTER C DREVOT and PARKER WEBER Brit Med J 403  
 (1933)  
 ZAKON J I and others Arch of Dermat 67 146 (1933) — ZIEGLER E Ann paedr 169  
 315 (1947)

## IV Die qualitativen Störungen des Eiweißstoffwechsels und ihre Behandlung

Bei dem komplizierten Bau des Eiweißmolekuls und der großen Menge seiner  
 Spaltungsprodukte sollte man erwarten daß hier eine große Menge von quali-  
 tativen Stoffwechselanomalien als Krankheiten vorkommen mußten Einzelne  
 wie z B die Entstehung von Acetonkörpern aus Eiweiß wurden bereits erwähnt  
 aber dabei handelt es sich nicht um primäre Störungen des Eiweißumsatzes  
 sondern um sekundäre Auswirkungen primärer Störungen auf anderen Partial-  
 gebieten z B dem Kohlenhydratstoffwechsel

Primäre Anomalien qualitativer Art im Eiweißabbau sind sehr selten In echter  
 Form treten sie nur als sehr große Raritäten beim Abbau gewisser cyclischer  
 Aminosäuren als sogenannte Alkaptonurie ferner in Gestalt der noch viel selteneren  
 Tyrosinose Phenylketonurie und Phenyllaktacie auf ferner bei der schwefel-  
 haltigen aliphatischen Aminosäure dem Cystin als sogenannter Cystinurie bzw  
 Cystinspeicherkrankheit sowie als Aminoacidurie bzw. Aminurie

Häufiger sind Anomalien der Abbauprodukte ganz besonders gearteter Eiweiß-  
 körper der Nucleine oder Nucleoproteide bei der sogenannten Gicht Aber  
 auch hier sind mindestens der Hauptaache nach der Sitz der Störung nicht das  
 Eiweißmolekul sondern die mit ihm verknüpften Polynucleotide und selbst bei  
 diesen ist es noch nicht einmal sicher wie weit intermediäre Stoffwechselanomalien  
 oder Ausscheidungsstörungen normal gebildeter Stoffwechselschlacken die ent-  
 scheidende Rolle spielen

Obwohl somit der Zusammenhang der Gicht mit den Störungen des Eiweiß-  
 umsatzes locker und zum Teil noch umstritten ist sei diese Krankheit wegen ihrer  
 praktischen Bedeutung hier an erster Stelle abgehandelt

### I Die Gicht

#### a) Allgemeine Vorbemerkungen

Unter Gicht wird heute eine teils in akuten Schüben teils von vornherein  
 chronisch verlaufende Erkrankung des Gesamtorganismus gekennzeichnet durch  
 das Ausfallen harnsaurer Salze an den erkrankten Stellen verstanden

Der Gichtbruchige war schon den Ärzten des 5 Jahrhunderts vor Christi  
 Geburt bekannt wenn damals auch keine Trennung von den übrigen Gelenk-  
 leiden bestand HIPPOKRATES hat in seinen Aphorismen den akuten Gichtanfall  
 GAI EN später den Gichtknoten schon in klassischer Weise beschrieben

SYDENHAM (1624—1689) der erste große Kliniker der Gicht trennte zum ersten Male dies Leiden als Sonderkrankheit von den übrigen Gelenkaffektionen ab. Zwei Jahrhunderte später führte GARROD in seinem berühmten Werke „The nature and treatment of gout and rheumatic gout“ (London 1859) zum erstenmal die Gicht auf die Überladung des Blutes mit Harnsäure zurück und wurde damit zum Schöpfer der modernen Gichtlehre.

Über die Entstehung des Wortes Gicht gehen die Meinungen auseinander. Das deutsche Wort früher auch Geicht genannt wird vielfach von jehen = sagen oder vergehn = besprechen (LESSIAK) oder von dem altenglisch-sächsischen ghida = Schmerz (ERSTEIN) abgeleitet. Die romanischen Bezeichnungen goutte, gotta, gota sowie das englische gout sind wohl sicher auf das lateinische gutta = Tropfen zurückzuführen [Andere Erklärungen vgl. bei F. GUDZENT (Z)].

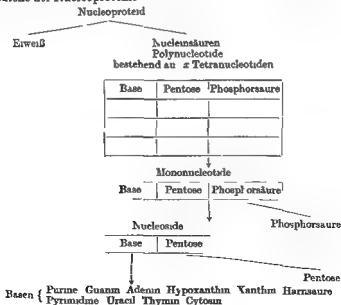
## b) Chemie und Physiologie der Nucleoproteide und ihrer Spaltungsprodukte

### a) Chemie der Nucleoproteide

Nachdem GARROD zuerst die Harnsäure in das Zentrum der Gichtpathologie gestellt hat, muß jede Darstellung der Krankheit hier ihren Ausgangspunkt nehmen. Die Harnsäure ist das Abbauprodukt sehr komplizierter Aufspaltungen der Kerneisweißkörper der sogenannten Nucleoproteide.

Diese Substanzen wurden von F. MIESCHER (unter HOPPE SEYLER) 1871 zuerst aus den Eiterkörperchen gewonnen. Von ihm wurden auch bereits sehr wesentliche Eigenschaften der Phosphorgehalt sowie die Paarung von Eiweiß mit einer Säure, der später von ALTMANN so getauften Nucleinsäure, festgestellt. Ausgangsmaterial bilden vor allem Thymus, Pankreas und Hefe. Die Kenntnis der Spaltungsprodukte verdanken wir vor allem KOSSLER und seinen Schülern, STEUDEL, LEVEY, ferner KRUGER, JONES, WEINTRAUD, SCHITTENHEIM, BRUGSCH, THANNHAUSER, v. EULER u. vielen anderen (wichtigste neuere Lit. bei H. v. EULER (1938)).

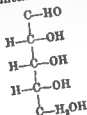
Folgendes Schema orientiert zunächst oberflächlich über den Abbau und die Bestandteile der Nucleoproteine.



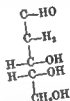
Im Nucleinsäuremolekül finden sich mithin drei außerordentlich verschiedene Gruppen von Substanzen nebeneinander vor

- 1 Eine Pentose
- 2 Die Phosphorsäure
- 3 Die Basen die wieder in Purine und Pyrimidine zerfallen

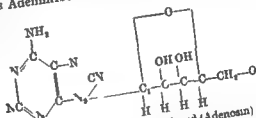
Die Kohlenhydratgruppe (Pentose) Das Kohlenhydrat ist wie wir heute mit Sicherheit wissen eine Pentose und zwar entweder die d Ribose oder die Desoxyribose Die erste kommt hauptsächlich in der Hefenucleinsäure die 2 in der Thymusnucleinsäure vor und zwar beide in Furonringform (LEVINE u Mitarb.) Die Strukturformeln sind folgende



d Ribose

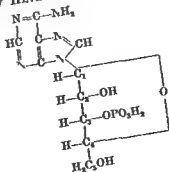
d Desoxyribose  
(d Thymineose)

Merkwürdigerweise ist eine Überführung der einen Ribose in die andere weder in vivo noch chemisch noch röntgenologisch gelungen und auch in vivo noch nicht gesichert wenn es auch einige diesbezügliche Mitteilungen gibt [Lit bei H v ERLER (Z)] Die Verknüpfung zwischen Ribose und Purinkörper erfolgt wahrscheinlich am H Atom von N<sub>9</sub> des Purins einerseits und am 1 C Atom der Ribose andererseits so daß für das Adeninribosid das sogenannte Adenosin folgende Strukturformel sich ergibt



Adenosin Ribosid (Adenosin) ein Nucleosid

Bei den Pyrimidinribosiden geht die Verknüpfung der beiden Komponenten wahrscheinlich bei C<sub>4</sub> vor sich  
In den Organen ist im allgemeinen der Gehalt an Ribonucleinsäure erheblich größer als der an Desoxyribonucleinsäure bei der am besten untersuchten Leber sind es 30—39 % (Lit bei v HEVESY S 411)



■ Die Einbeziehung der Phosphorsäure die Orthophosphorsäure  $H_3PO_4$  ist in den Purin bzw. Pyrimidinribosesequenz d. h. die Bildung eines Ribosenucleotides geht durch Veresterung am 3. oder 5. C-Atom vor sich.

Bei der Muskeladenylsäure und bei dem im Organismus zwar nicht primär vorkommenden, aber am längsten bekannten Mononucleotid der Inosinsäure, einem Hypoxanthinphosphorsäureribosid, steht die Phosphorsäuregruppe bei C<sub>5</sub>.

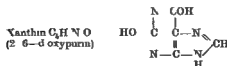
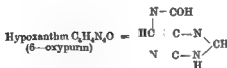
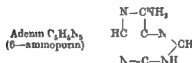
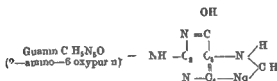
Genauere P-Analysen der einzelnen Nucleinsäuren in den einzelnen Organen finden sich bei v. HEVESY (Z<sub>11</sub>).

3. Purinbasen. Es sind das Derivate des Purins, dessen Kern nach E. FISCHERs berühmten Untersuchungen die Formel

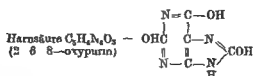


besitzt

Es handelt sich dabei um



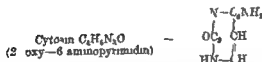
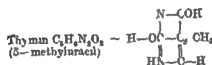
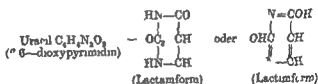
Aus diesem letzteren Körper entsteht dann durch weitere Oxydation die



4 Pyrimidinbasen Derivate des von KOSSEL gefundenen Pyrimidins  $C_4H_4N_2$  mit der Strukturformel



auch Metadiacin genannt. Es sind das



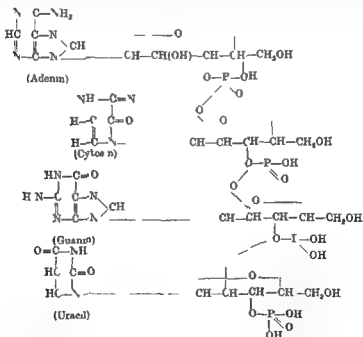
Wie ein Blick auf das Schema (S. 869) zeigt, geht die Spaltung in der Weise vor sich, daß die Nucleinproteide zunächst in Eiweiß und Polynucleotide zerfallen, diese letzteren dann weiter in Einzelgruppen, die sogenannten Mononucleotide. Aus diesen wird teils Phosphor teils Purin abgespalten und es bleiben die einfachen gebildeten Nucleoside, die ihrerseits wieder in den Kohlenhydratkomplex und die Purin bzw. Pyrimidinbasen zerfallen, wobei die Purine zu Harnsäure oxydiert werden. Nach LEVENE kann die Spaltung der Mononucleotide auch in der Weise vor sich gehen, daß nach Abspaltung der Purinbasen eine Zuckerphosphorsäure bestehen bleibt.

Als empirische Formel für die Nucleinsäure, speziell die Desoxyribonucleinsäure, gilt heute übereinstimmend  $(C_{20}H_{54}O_{25}N_{15}I_4)$ , was bedeutet, daß die Nucleinsäuren aus Tetranucleotiden bestehen. Die Desoxyribonucleinsäuren haben ein sehr hohes Molekulargewicht von 500000 bis 1 Mill. (CASPERSOHN u. Mitarb.), die Ribonucleinsäuren von 400000 und mehr (GULLAND, JORDAN u.

TAYLOR) die recht stabilen Nucleotide nur 11—85000. Die Struktur der letzteren wird von GULLAND u. Mitarb. in folgender Weise angegeben:



Ähnlich sind die Strukturangaben von LEVENE (Z) und THANNHAUSER (Z). TAKAHASHI nimmt eine Ringform an, indem sich Basen und Ribose um 4 im Winkel von 90° zu einer stehenden durch Ribose verbundenen Phosphorsäureradikale gruppieren. Für das Tetranucleotid, die Hefenucleinsäure, ergibt sich nach GREENSTEIN mit großer Wahrscheinlichkeit folgende Strukturformel, aus der auch die Verknüpfung der Einzelkomponenten deutlich ersichtlich ist:



Fast identisch ist die Formel für die Thymusnucleinsäure, nur mit dem Unterschied, daß an Stelle des Uracils die Pyrimidinbase Thymin steht. Wie G. FISCHER nachwies, stehen die Bausteine der Tetranucleotide nicht immer im Verhältnis 1:1:1:1, sondern es können auch Doppelmolekulare vorkommen. Unbekannt ist vorläufig noch die Reihenfolge der Basen in den einzelnen Tetranucleotiden.





3 Gruppen von Protaminen. Die erste enthält als basische Aminosäure lediglich Arginin die 2 außerdem Histidin oder Lysin die 3 alle drei zusammen (s. S. 879). Am besten studiert sind die Protamine Clupein (vom Hering) und Salmin (vom Salm). Sie enthalten beide 2 Moleküle Arginin auf 1 Molekül Monoamino monocarboxylsäure die sich zu Polypeptidketten aneinanderreihen.

Nach WALDSCHMIDT LEITZ FELIX u. a. hat die Clupeinkette 15 Glieder mit 10 Argininmolekülen und 5 anderen Aminosäuren von denen Prolin Alanin Serin und Valin isoliert sind. Die Reihenfolge der Glieder ist schon durch KOSSEL FELIX WALDSCHMIDT LEITZ u. a. weitgehend bekannt (Lit. und Zusammenfassendes bei GREENSTEIN). Das Molekulargewicht des Clupeins wird mit 2000—4000 angegeben. Auch in anderen Eiweißkörpern wie Hämoglobin und Eialbumin wahrscheinlich auch Serumalbumin ist nach Untersuchungen von BERGMANN NIERMANN ASTBURY CHIPINALI u. a. (Lit. bei GREENSTEIN) die Reihenfolge der Aminosäuren ähnlich wie im Clupein.

Die Histone sind wesentlich komplizierter aufgebaut als die Protamine. Sie stehen zwischen diesen und hochmolekularen Eiweißkörpern. Die Histone des Thymus sind seit KOSSEL COHN u. a. hinsichtlich ihres Aminosäuregehaltes heute gut bekannt. Sie bilden etwa 31—60% des Thymusnucleoproteid Eiweißes und bestehen hauptsächlich aus Arginin (15%), Leucin (11,8%), Lysin (7,7%) und Tyrosin (5,2%). Tryptophan ist entweder gar nicht oder nur in sehr geringen Mengen vorhanden.

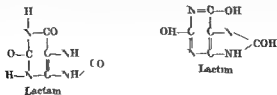
Die komplexeren Eiweißkörper lassen sich aus den Nucleoproteiden mit hochkonzentrierten Lösungen von anorganischen Salzlösungen abtrennen. Bei manchen Trennungsvorgängen kommt es leicht zu einer Denaturierung des Eiweißes. Genauere Untersuchungen liegen bisher nur beim Lebernucleoprotein verschiedener Säugetiere (Ratten, Kaninchen, Kalber) vor. Die beim isoelektrischen Punkte isolierten Eiweißkörper enthalten noch 15—20% Fett, davon 30—40% Phosphatide. Sie machen 5% des Gesamtlebereiweißes aus. Nach GREENSTEIN u. Mitarb. enthalten die fettfreien Proteine 15,5—15,8% N, 0,8% P und 1,0—1,2% S an Aminosäuren 1,3—1,5% Cystin, Cystein, 2,9—3,10% Methionin, 3,6—4,0% Tyrosin und 1,3—1,7% Tryptophan. Weitere Analysen sind mir nicht bekannt.

Ähnliche Resultate wie bei der Leber wurden bei Untersuchungen anderer Gewebe gefunden (BLOCK, CLAUDE, BEACH u. a.). Hier wurden außerdem noch Histidin, Lysin und Arginin festgestellt. Die zahlreichen Analysen von Tumor- und Virusnucleoproteinen interessieren hier nicht (näheres bei GREENSTEIN).

### β) Chemie und physikalische Chemie der Harnsäure

Die Harnsäure ist nicht im Nucleinsäuremolekül präformiert, sondern entsteht erst auf dem Wege über das darin enthaltene Xanthin durch Einfügung eines weiteren Sauerstoffatoms.

Bei der entscheidenden Bedeutung der Harnsäure für die Auffassung der Gicht seien ihre wichtigsten chemischen und physikalischen Eigenschaften hier kurz mitgeteilt. SCHEELE stellte 1776 diese Substanz aus dem Harn und aus Harnsteinen zuerst dar. EMIL FISCHER (Z) klarte durch seine berühmten Purinarbeiten die Konstitution auf und fand dabei zwei tautomere Formen, die Lactam- und Lactimform.



Formeln der Harnsäure

Die Lactamformel ist die gewöhnlich angeführte die Lactimformel entsteht daraus durch Umlagerung mit Auftreten von drei neuen doppelten Bindungen Biologisch wichtig ist daß beide Formen bzw ihre Salze durch verschiedene Löslichkeiten unterschieden sind [GUDZENT (Z)] Das Lactam ist anscheinend unbeständiger und leichter löslich und geht daher leicht in das beständigere aber schwerer lösliche Lactim über Immerhin sind die Unterschiede nicht sehr erheblich denn bei 37 lösen sich vom Mononatriumurat in Lactamform 2.13 g pro Liter destilliertem Wasser gegenüber 1.408 g bei der Lactimform Nach FREUNDLICH und LOEB [Lit bei GUDZENT (Z)] verhalten sich die Urate in wäßriger Lösung wie Elektrolyt kolloide d h sie sind zum Teil molekulardispers also in echter Lösung zum Teil jedoch kolloidal Die Löslichkeit der Salze verschlechtert sich sehr wesentlich beim Hinzutreten anderer Ionen So beträgt sie pro 1000 cm<sup>3</sup> Serum für das Mononatriumurat in Lactamform nur 184 mg in der Lactimform sogar nur 83 mg Die Harnsäure ist erheblich leichter löslich (910 mg pro 1 Liter Serum bei 37) Nach GUDZENT HENDERSON SPIRO u a [Lit bei GUDZENT (Z)] existiert die Harnsäure in Blut und Gewebsflüssigkeit zu 97—98% als ionendisperses Mononatriumurat Die Frage der Löslichkeit der Harnsäure und ihrer Salze ist natürlich für die Entstehung der Gicht von größter Bedeutung Je schwerer die Löslichkeit um so leichter die Neigung zum Auskristallisieren Wegen der Fülle der im Serum gleichzeitig vorkommenden Substanzen mit den verschiedensten chemischen und physikalisch-chemischen Eigenschaften liegen hier die Verhältnisse unübersehbar kompliziert SCHADE hat die Behauptung aufgestellt daß die Harnsäure im Blute in kolloidaler Form kreise was mancherlei Vorgänge leichter verständlich machen würde ist damit aber bei sehr guten Kennern der Materie wie LICHTWITZ und GUDZENT (Z) u a auf energischen Widerstand gestoßen während TRANNHAUSER (Z) die Möglichkeit solcher Zustandsveränderung bei übersättigter Lösung zugibt Auf die Frage ob Harnsäure als solche oder in komplexer Bindung kreist soll erst später bei der Besprechung der Gichttheorien eingegangen werden Falls die Harnsäure aus so geschieht die Auskristallisierung in schonen rhombischen Tafeln und Säulen

Auf die Methoden der Gewinnung und Bestimmung der Harnsäure einzugehen liegt außerhalb des Rahmens dieses Buches Von klinischer Bedeutung ist im allgemeinen nur die Blutharnsäurebestimmung und auch diese nur unter besonderen Bedingungen Hierfür empfiehlt sich am meisten die Methode von OTTO FOLV für den Urin das Verfahren von BENEDICT FRANKS doch wird der Arzt z B bei der Untersuchung von Tophushalt meist mit dem Ausfall der qualitativen Murexidprobe sich begnügen (rote Farbe nach Eindampfen einer salpetersauren Lösung bis zum Trocknen Purpurfärbung nach Zusatz von einem Tropfen Ammoniak Blauviolett färbung nach Zusatz von einem Tropfen Kalilauge) [Methodisches bei HOPPE SEYLER THIERFELDER und UMBER (Z)] BROCHNER MORTENSEN hat ein titrimetrisches Verfahren mit Kaliumferricyanid angegeben das aber etwas zu hohe Werte ergibt

Die älteren Untersucher vor allem GARROD fanden beim normalen Menschen mit primitiven Methoden (Fadenprobe) keine Harnsäure im Blut so daß das Auftreten derselben als charakteristisch für Gicht angesehen wurde Mit der Verfeinerung der Methoden vor allem der Verwendung der spezifisch die Harnsäure (U) spaltenden Uricase [BUCHANAN BLOCH CHRISTIAN u GUTMAN u YU (Z)] ergab sich aber was von vornherein zu erwarten war daß jeder Mensch Harnsäure im Blut hat und zwar bei freier Kost maximal 4.3 ( $\pm 1$ ) mg % bei Frauen und 5.3 ( $\pm 1.7$ ) mg % bei Männern Diese Werte können auch außerhalb der Gicht bei starkem Gewebszerfall vor allem Leukämie Pneumonie akuten und chronischen Infekten auch Nephritis erhöht sein Neben der Harnsäure finden sich Purine angeblich in freier

Form im Blute nicht vor jedoch sind von THANNHAUSER u. CZONICZER Nucleotide in kleinen Mengen nachgewiesen worden. Der Harn ausgehált der einzelnen Ge-webe ist normalerweise nach GUDZENT (Z) prozentual und absolut unter Benutzung der VIEORDTSchen Organgewichtstabellen folgender (Tab 107)

Tabelle 107 Harnsäuregehalt der einzelnen Organe (nach VIEORDT)

	pro 100 g mg	absol. t mg		pro 100 g mg	absol. t mg
Thyreoiden	2.4	0.738	Nieren	6.40	19.600
Blut	70	135.000	Gehirn	7.0	110.180
Muskel	3.00	887.460	Leber	10.30	187.460
Lunge	3.75	37.30	Milz	10.70	17.440
Hoden	5.50	2.0600	Pankreas	11.50	11.270
Galle	5.80	—	Fettgewebe	Spuren	—

So errechnet sich ein Gesamtgehalt des normalen Menschen an  $\bar{U}$  von 15 g davon über die Hälfte im Muskel. Auch in den Geweben lassen sich die Vorstufen der Harnsäure fassen und zwar in erheblich größeren Mengen als diese selbst doch ist die Methodik und Beurteilung aus vielen Gründen sehr schwierig.

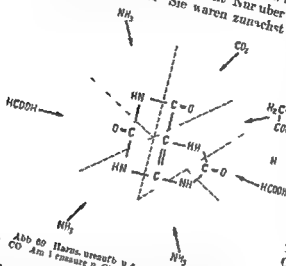
### γ) Synthese und Abbau der Purine und der Pyrimidine

Über die Bildung und den Zerfall der Purinkörper der Nucleinsäuren sind wir durch die moderne Isotopenforschung weit besser unterrichtet als früher. Von Untersuchungen an Bact. coli weiß man daß hier das 5 (4) amino 4(5) imidazol carboxamid die Vorstufe der Purine ist (SHIVE ACKERMAN u. Mitarb. 1947) bei Neurospora scheint die Oxalessigsäure die Vorstufe der Pyrimidine (MITCHELL u. HOULAHAN 1947) zu sein. Ob diese Substanzen aber auch bei Säugetieren die Bausteine dieser beiden Körpergruppen bilden steht noch dahin. Etwas weiter führten neuere Isotopenversuche BARNES u. SCHONHEIMER verführten mit  $N^{15}$  markiertes Ammoniumnitrat bei Vögeln und Patten und fanden es zu etwa gleichen Teilen in den Purinen und Pyrimidinen wieder und zwar sowohl in den Ringen als auch in den Aminogruppen. Bei gleicher Fütterung erscheint  $N^{15}$  nach HALKAR und PITZEBERG auch in der Adenosintriphosphorsäure sowie nach DAVIDSON u. PAYMOND auch in der Ribonucleinsäure. Wurden mit  $N^{15}$  markierte Purine und Pyrimidine von PLEUTL u. SCHONHEIMER gegeben so wurden sie nicht in die Nucleinsäuren eingebaut sondern verbrannt. Für das Adenin scheint allerdings nach Untersuchungen von BROWN u. Mitarb. eine Ausnahme zu bestehen da mit  $N^{15}$  markiertes verführtes Adenin zu 61 % in den Nucleinsäuren zu 82 % im Guanin wiedergefunden wird. Vielleicht hängt der schwierige Einbau mit der Membranundurchlässigkeit dieser Körper zusammen vielleicht aber auch mit der Eigenschaft des Organismus sie nur gemeinsam mit den anderen Bestandteilen der Nucleinsäure zu synthetisieren. Alles spricht dafür daß die Nucleinsäuren und ihre Einzelbestandteile außerordentlich rasch auf und abgebaut werden so daß ihre Ringsysteme sich dauernd öffnen und schließen. Sie verhalten sich also ganz ähnlich wie die Eiweißkörper die sich auch in einem dynamischen Gleichgewicht mit dauerndem Auf und Abbau befinden. Tatsächlich spielen auch die Nucleinsäuren eine große Rolle bei der Synthese von Eiweiß und Enzymen da die Nucleinproteine im Kromatin der Kerne enthalten sind und Bestandteile der Gene sind (Lit. bei VENNESLAND).

BARNES u. SCHONHEIMER verführten Purinmische die mit  $N^{15}$  markiert waren und fanden das entsprechende  $N^{15}$  zu 21.1 % in der ausgeschiedenen Harnsäure 89, in der Leber 71 % im Magendarmkanal 47 % in den Keimdrüsen 39, in den Nieren 7 % im Pankreas und 11–15 % in anderen Organen wieder

# Die qualitativen Störungen des Eiweißstoffwechsels und ihre Behandlung

Entsprechende Versuche mit Pyrimidinemischen sind mir nicht bekannt. Auf die Fütterungsversuche mit P<sub>5</sub> und seine Verteilung in den einzelnen Organen kann hier nicht näher eingegangen werden (vgl. dazu v. HEVESY (2)). Wie die komplizierten Ringbildungen der beiden Körpergruppen zustande kommen wie sie geöffnet werden und was für Substanzen beim Harnsaure Abbau auftreten ist noch weitgehend unbekannt. Nur über die Vorstufe der Harnsaure liegen einige Beobachtungen vor. Sie waren zunächst zum großen Teil negativer Natur. So konnten BÄRVE und SCHÖNHEIMER feststellen, daß Kreatin und Guanidoessigsäure keine Puringbildner sind, so daß an scheinend keine Verbindungen zwischen Kreatinstoffwechsel und Purin- und Pyrimidin-Stoffwechsel andererseits besteht. Dagegen konnten SONNE, BUCHANAN und DELLOVA kürzlich bei Fütterung verschiedener Säuren die markierten C<sub>5</sub> enthalten bei Truben feststellen, daß die C-Atome 2 und 5 der Harnsaure aus verführter Essigsäure, das C-Atom 4 aus Carboxylgruppe des Glykoll, C<sub>6</sub> von dem α oder β Atom der Milchsäure oder dem Aufbau der Harnsaure oder mindestens verwandt



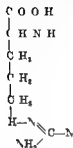
(11) Abb. 60 Harnsäure u. einfach u. mehrfach nach LÖFFLER u. KOLLER (2)  
CO Am. Essigsäure u. CO<sub>2</sub> (Löffler u. Koller (2))

und C<sub>6</sub> aus CO<sub>2</sub> stammen, so daß man annehmen kann, daß diese verführten Säuren die überall im Körper vorhanden sind, für den Aufbau der Harnsaure vielleicht auch anderer Purine verwandt werden können. WIEVER injizierte bei Hühnern Harnstoff und verführte die 3 Dicarbonsäuren Malonsäure, Tartronsäure und Mesoxalonsäure und fand dabei eine Zunahme der Harnsäureausscheidung. Eine andere Theorie betrachtet das Histidin bzw. Arginin als Vorstufe des Purinringes. Formelmäßig wäre das sehr wohl möglich. Auf Grund der Isotopenversuche der letzten 15 Jahre vor allen Dingen von BÄRVE u. SCHÖNHEDER, von BUCHANAN u. BÄRKE u. a. geht hervor, daß die Bausteine für den Harnsäureaufbau sehr einfache Körper sind, nämlich Ammoniak, Kohlensäure, Ameisensäure und Glykoll. Substanzen, die überall im Körper vorhanden sind. Die Abb. 60 der neuesten Darstellung von LÖFFLER u. KOLLER (2) (1955) zeigt wie aus den genannten Bausteinen die einzelnen Atome der Harnsaure aufgebaut werden.

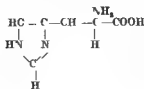
Auch Theonin und Serin, die leicht in Glykoll übergehen, sind indirekt Purinbausteine. Der Ammoniak und Aminosäurestoff stammt zum größten Teil aus Asparaginsäure, Glutaminsäure und Glutamin. Alle anderen Theorien sind heute überholt und haben nur noch ein historisches Interesse. Da es trotzdem nicht ausgeschlossen ist, daß die Bildung auf anderen Wegen für den Organismus möglich und vollzogen wird, erwähnte ich noch oben die Theorie von WIEVER. Die Richtigkeit der erwähnten Vorstellungen dürfte sich mit der Isotopenmethode prüfen lassen. Verführtes oder injiziertes Histidin bzw. Arginin, dessen C oder N oder beides markiert waren, mußten sich dann in den Purinen der

Nucleoproteine oder in der Harnsäure bzw. dem Allantoin wiederfinden lassen. Entsprechende Untersuchungen sind mir nicht bekannt.

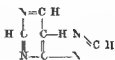
Hinsichtlich des Abbaus der Harnsäure, der für den Menschen höchst unwahrscheinlich ist, für Vögel, Ratten und andere Tiere aber nachgewiesen wurde, wird meist angenommen, daß er sich auf dem gleichen Wege vollzieht wie der Aufbau.



Arginin



Histidin



Purin

Die Synthese der Pyrimidine und ihr Abbau ist noch weitgehend unbekannt. Sicher ist nur, daß die Pyrimidinbasen so rasch zu Harnstoff, Kohlensäure und Wasser abgebaut werden, daß Zwischenprodukte bisher noch nicht zu fassen waren [FELIX (Z)].

#### d) Physiologie und Stoffwechsel der Nucleoproteide

Die Nucleoproteide sind, wie ihr Name sagt, wesentliche Bestandteile der Zellkerne. finden sich aber vor allem in embryonalen und Geschwulstzellen, auch in geringer Menge im Cytoplasma. Auch die meisten Sekrete wie Galle und Milch enthalten sie. BEHRENS gelang zuerst die Lokalisierung der Desoxyribonucleinsäure im Kern und der Ribonucleinsäure im Cytoplasma und im Nucleolus. Bakterien, Virusarten und Gene bestehen fast ausschließlich aus Nucleoproteiden (Näheres darüber bei H. VON EULF). Ihre Rolle ist für den gesamten Kerntoffwechsel, vor allem auch für die Kernteilung, die Chromosomen- und Chromatinbildung, entscheidend. Auch der allgemeine Eiweißumsatz der gesamten Zelle wird maßgebend von ihnen beeinflusst. Vor allem gilt das, wie schon vorhin erwähnt, für die Eiweißsynthese (CASPERSON), die also ganz vom Kerne wahrcheinlich vor allem vom Chromatin aus reguliert und vollzogen wird.

Außerdem spielen die Nucleotide als Bausteine von Co-Fermenten, vor allem der Co-Dehydrogenase I (Co-Cymase der alkoholischen Gärung, ein Diphosphopyridin-Purin-Nucleotid) und der Co-Dehydrogenase II (ein Triphosphopyridin-Purin-Nucleotid), ganz allgemein im Zellstoffwechsel eine entscheidende Rolle.

Die Pyrophosphorsäureverbindung des Mononucleotids, Muskeladenylsäure, die Adenosintriphosphorsäure und ihr Zerfall ist einer der maßgebenden Faktoren bei der Muskelkontraktion und bei der Milchsäuregärung.

Die Quellen der Nucleinsubstanzen sind exogen die Nucleoproteide der Nahrung, endogen der Zerfall des Kerneiwisses im Körper selbst.

Bei der Verdauung werden Nucleoproteide der Nahrung im Magen und Dünndarm sukzessive durch Pepsin, Trypsin und wahrscheinlich auch die Enterokinase zunächst von ihrem Eiweiß, das der Verdauung anheimfällt, getrennt, so daß die Nucleinsäuren in Freiheit gesetzt werden. Nucleasen im Darminhalt besorgen dann die Aufspaltung in Nucleotide, die ihrerseits wieder unter Phosphataseneinfluß in Nucleoside und Phosphorsäure zerfallen, wobei allerdings Spuren von Adenyl- und Guanylsäure ins Blut übertreten können (THANHAUSER u. CZWICZER u. a.). Der

Hauptsache nach werden die Nucleoside als solche resorbiert doch kann zu einem Teil die Aufspaltung bzw. Desaminierung noch weiter gehen so daß Inosin und Inosinsäure in kleinen Mengen gefunden werden können. Die offenbar nur langsam vor sich gehende Resorption ist nie eine quantitative so daß ein kleiner Teil sowohl der Nucleotide wie der Nucleoside in tieferen Darmabschnitten die Beute der Bakterien wird wobei der Stickstoff als Ammoniak erscheint (THANNHAUSER u. DORFMÜLLER). Die Resorptionsprodukte fließen dann durch die Pfortader der Leber zu wo sie weiter abgebaut umgebaut oder aufgebaut werden.

Der Abbau der Nucleoproteide in der Zelle geht in ähnlicher Weise vor sich. Hierfür ist eine große Reihe v. T. spezifischer Fermente notwendig die zum großen Teil hydrolytisch wirken. Es sind das die sogenannten Nucleasen der *Sammelname* für alle bei der Aufspaltung und dem Abbau der Nucleinsäuren tätigen Fermente.

LEVEN teilte sie schon 1909 in 3 Untergruppen ein nämlich in die Fermente deren Tätigkeit die Hauptabbau-stufen herbeiführen 1. die Polynucleotidasen welche die Polynucleotide zuerst in Tetranucleotide und dann in Mononucleotide zerlegen 2. die Nucleotidasen welche aus den Mononucleotiden Phosphorsäure abspalten 3. die Nucleosidasen welche die Nucleotide in ihre beiden Komponenten Pentosen und Basen auflösen. Eine weitere Gruppe von Fermenten besorgt dann den Um- oder Abbau der Pentosen und Basen. Jede dieser 3 Gruppen umfaßt eine Fülle v. T. ganz spezifisch eingestellter Fermente. Sie sind erst z. T. bekannt und isoliert (Zusammenfassendes bei GREENSTEIN sowie CHARGAFF u. VISCHER). Nur das Wichtigste sei hier erwähnt. Bei den Polynucleotiden treten zunächst Depolymerasen in Aktion welche das große Molekül entweder hydrolytisch als Esterase wirkend erst in Tetranucleotide und dann diese in Mononucleotide aufspalten. Es ist sehr wohl möglich daß der Abbau nicht schematisch stufenweise erfolgt sondern fließend indem einzelne Komponenten schon aus größeren Molekülen abgespalten werden. KUNITZ hat 1946 eine Pentose-Depolymerase in Kristallform aus Rinderpankreas isoliert die spezifisch für Ribose ist während die Desoxyriboseverbindungen nicht angreift. Es gibt auch eine Deoxyribose-Nucleo-Depolymerase (GREENSTEIN u. Mitarb.) doch ist sie noch nicht kristallinisch gewonnen. Überhaupt muß man annehmen daß jeder Typ von Nucleinsäuren zur Depolymeration eines besonderen Enzyms bedarf. Eine Desoxyribonuclease die durch Magnesium oder Mangan aktiviert wird beschrieb 1947 McCARTY. Die Ribonucleasen wirken nach CHANTRENE u. Mitarb. sowohl als Polymerasen wie als Phosphatasen. Dephosphorylierende Nucleotidasen sind von DEMPSEY u. DEANE 1941 von SCHENK u. WALDVOGEL [Lit. bei CHARGAFF u. VISCHER (2)] beschrieben. Von Nucleosidasen sei die sehr interessante Nucleosidphosphorylase von KALKER erwähnt welche die Reaktion  $\text{Ribose} + \text{Purin} + \text{Phosphat} \rightleftharpoons \text{Ribose-1-Phosphat} + \text{Purin}$  katalysiert also sowohl Phosphat wie Purin abzuspalten vermag. Entsprechende Fermente für die Pyrimidine sind mir bisher noch nicht gefunden worden so daß auch in diesem Punkte die Pyrimidine das dunkelste Kapitel im Nucleinsäurestoffwechsel sind. Vielleicht hat das methodische Grunde.

Besser sind wir vor allem durch KALKER der dafür neue Mikromethoden angab über Desaminasen unterrichtet aber auch hier anscheinend nur bei Purinen. Er fand eine Adenylsäuredeaminase eine Adenosindeaminase und eine Guanase. Früher schon hatten SCHITTENHELM und JOYNS u. Mitarb. (2) eine Guanase und Adenase sowie eine Xanthinoxidase welche Xanthin und Hypoxanthin in Harnsäure umwandelt festgestellt. Unbekannt ist vorläufig noch in welchem Umfange Purine zu Harnsäure abgebaut werden und ob der Organismus des Säugetieres die Fähigkeit besitzt den Purinkern zu spalten. Kleine Mengen der Purinkörper außer der Harnsäure finden sich wie Tab. 105 auf der folgenden Seite

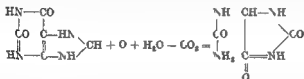
zeigt stets im Harn. Bei purinfreier Kost nehmen die Mengen noch weiter ab (STEUDEL) doch wird ein kleiner Teil doch wohl im intermediären Stoffwechsel gebildet werden.

Pyrimidine finden sich nach FLOESSNER (Z) weder im normalen Harn noch bei Kranken der verschiedensten Art. Sie treten nur auf, wenn sehr große Mengen dem Körper zugeführt werden (BOIVIN) man muß wohl annehmen, daß ihr Abbau schwierig ist (HAHN). Mit Organextrakten der verschiedensten Art von Pferd, Ferkel, Schwein läßt sich nach HAHN kein Abbau von Pyrimidinderivaten erzielen.

Auch die Pyrimidine scheinen nach Fütterungsversuchen beim Hunde [zit. bei FLOESSNER (Z)] zu T in Harnsäure überzugehen, wobei beim Thymin als Zwischenprodukt das 4,5-Dihydroxyhydrothymin angesehen wird.

Beim Hunde findet eine Uricolyse statt, für die THANNHAUSPER (Z) eine entsprechende Uricase in der Leber fand. Dabei kommt es zuerst zu einer Oxydation und dann zu einer Hydrolyse. Als Zwischenprodukt gilt die Oxyacetylendurein-carbonsäure [Naheres bei FLOESSNER (Z) S. 628]. Eine Uricolyse beim Menschen ist bisher nicht nachgewiesen worden, doch soll auf diese Frage erst später im Kapitel Gichttheorie eingegangen werden. Die Uricase, die dem Menschen, den Vögeln und den Dalmatinerhunden fehlt, ist wahrscheinlich ein Komplex von verschiedenen Teilfermenten.

SALKOWSKI fand 1876 zuerst, daß U bei den meisten Säugetieren in Allantoin übergeführt wird. Das Allantoin kann nach folgendem auch im Peagenglas (mit Bleisuperoxyd oder Kaliumpermanganat) sich vollziehenden Vorgänge unter Sauerstoff- und Wasseraufnahme sowie Kohlenstoffabgabe aus der Harnsäure entstehen:



Welches im einzelnen im Peagenglas und vor allem im Organismus die Zwischenprodukte sind ( $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4\text{N}_2$ ?) ist vorläufig noch ungeklärt (vgl. B. K. THOMAS u. H. FELIX u. Mitarb.). Bei vielen Tieren, vor allem den Vögeln, spielt das Allantoin die Rolle der Harnsäure. Eingespritzte Harnsäure vermehrt hier die Allantoinausscheidung um den entsprechenden Betrag (WIECHOWSKI). Von einem weiteren Abbau dieser Substanz im Tierkörper ist bisher nichts bekannt. Auch im menschlichen Harn lassen sich minimale Mengen von Allantoin nachweisen (einige Dezigramme), doch geht die allgemeine Ansicht dahin, daß sie aus der Nahrung stammen, da bei vollkommen fleischfreier Kost selbst diese kleinen Spuren ganz oder fast ganz verschwinden.

Tabelle 103. Gehalt des Urins an Purinen (außer der Harnsäure) (nach KRUGER u. SALOMON)

	a 10000 Lit.	Prozent	deutsche
Heteroxanthin	3,5 g	Hypoxanthin	8,00 g
Psaxanthin	1,31 g	Adenin	3,54 g
1-Methylxanthin	31,3 g	Ergosterin	3,40 g
Xanthin	10,11 g		

Nicht alle Purine erscheinen im Harn des Menschen als Harnsäure, da kleine Mengen, welche der Desamidierung bzw. Oxydierung entgangen sind, noch darin nachweisbar sind; wie obige Tab. 103 von KRUGER u. SALOMON (allerdings bei gemischter Kost) zeigt.



Um tiefer in Herkunft und Schicksal der Nucleinsäuren einzudringen empfiehlt es sich einen endogenen und exogenen Nucleoproteinstoffwechsel zu unterscheiden. Es ist das große Verdienst von BOUHAN u. SCHUR sowie von STÉVEN u. a. die Trennung zuerst für das Endprodukt des Purinstoffwechsels die Harnsäure durchgeführt zu haben. Die Harnsäure entstammt 2 verschiedenen Quellen einmal dem durch den Lebensprozeß notwendig herbeigeführten Kernzerfall (woran neben der allgemeinen Organabnutzung (in Muskulatur, Drüsen im weitesten Sinne usw.) offenbar die Verdauungsdrüsen mit ihren großen Sekretmengen und vor allem das Knochenmark (zu  $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ ) den Hauptanteil haben als sogenannte endogene Harnsäure entsprechend der Abnutzungsquote PURVENS (N Minimum) beim Eiweiß und ferner aus der Nahrung als sogenannte exogene Harnsäure.

Folgende Tab. 109 mit einigen Durchschnittszahlen zeigt, daß der exogene Anteil bei der gewöhnlichen Kost erheblich überwiegt.

Tabelle 109 Harnsäurewerte im Urin bei verschiedener Ernährung

beim Erwachsenen im Hunger bzw. bei völlig purinfreier Kost	0,3—0,5 g ũtälich
beim Säugling im Hunger bzw. bei völlig purinfreier Kost	0,6—1,0 g
bei gemischter Kost	0,5—1,0 g
bei Fleischkost	1,0—2,0 g
bei großen Mengen nucleureicher Nahrung (vor allem Halbmilch, Harn, Leber, Milz)	2,5 g und mehr

Hunger, fettreiche Kost, Muskeltätigkeit und Milchsäureinjektionen können die endogenen Werte noch weiter herabsenken. T. vielleicht infolge der auftretenden Acidose Salycylan, Aminophyllin und Epinephrin können sie vorübergehend steigern (BEZOLUND). Erst recht gut da für Atrophie und große Silicidosen Pituitrin wirkt infolge Diureseherabsetzung entgegengesetzt.

Die vorgenannten Zahlen stellen noch nicht das Harnsäureminimum dar. Nach den Untersuchungen von E. KRAUSS wird das erst bei einer Kost erreicht, die zur Erreichung des N Minimums notwendig ist, d. h. bei einer praktisch eiweißfreien Kohlenhydratfettkost. Unter diesen Ernährungsbedingungen sinkt die endogene Harnsäure bis auf 0,112—0,196 g (bei einem Durchschnittsgewicht von 70 kg) oder auf 1,6—2,8 mg/kg herab. Wenn auch zwischen den einzelnen Menschen gewisse Differenzen in der Ausscheidung von endogener Harnsäure entstehen, so existiert doch unter gleichen Lebensbedingungen beim normalen Menschen ein individuell konstanter Wert. Den zwingenden Beweis, daß diese endogene Harnsäure tatsächlich im Gewebe entsteht, erbrachte schon HORBACZEWSKI, der bei aseptischer Digestion von frischen Organextrakten schon außerhalb des Körpers Harnsäure auftreten sah (z. B. bei pro 1 g Milz 2,5 mg ũ).

Das Schicksal der von außen zugeführten sogenannten exogenen Nucleine ist dadurch komplizierter, daß am Anfang die Aufspaltung und Resorption im Magen-darmkanal steht. Die Spaltung der Nucleoproteine in Eiweiß und Polynucleotide scheint erst im oberen Darm vor sich zu gehen. Kompliziert werden die Verhältnisse wegen der Bakterieneinwirkungen in den unteren Darmabschnitten. Dieser Faktor spielt anscheinend eine erhebliche Rolle, so daß oral eingeübte Nucleoproteine niemals die endogene Harnsäureausscheidung im Harn um den entsprechenden exogenen Wert erhöhen. Vielmehr erscheint ein wechselnder Teil als Harnstoff im Urin (THANHAUSEN u. DORFMÜLLER, BREUDEL u. ELLINGHAUS u. a.). Die Harnstoff-Harnstoff ist dabei anscheinend um so größer, je stärker die Darmfauna mit ihrer Purinolyse wirkt. Damit ergibt sich ohne weiteres die Problematik aller Versuche die aus oraler Darreichung von Nucleoproteinen und deren Spaltungsprodukten Schlüsse hinsichtlich Physiologie und Pathologie des Nucleinsäurestoffwechsels ziehen wollen. Leider hat auch der perorale Weg seine großen Schattenseiten vor allem was die Nucleinsäure selbst und ihre höheren Spaltungsprodukte angeht.

Sie machen z. T. Fieber oder wirken so irritierend auf die Gewebe, daß der übrige Stoffwechsel in Mitleidenschaft gezogen wird und primäre und sekundäre Wirkungen oft nicht auseinandergehalten werden können. Parenterale Zufuhr von Nucleotiden, Adenosin und Guanosin führen zu einer Harnsauremehrausscheidung, die zu 60—100% der injizierten Substanz entspricht.

Eingehende Untersuchungen über den Pfortaderblutgehalt an Nucleinsäurespaltungsprodukten fehlen noch und sind technisch außerordentlich schwierig. Immerhin ist der Nachweis von Nucleotiden im peripheren Blute gelungen (THANNHAUSER u. CZONICZER). Der weitere fermentative Abbau der resorbierten Nucleinsäurespaltungsprodukte dürfte wohl der Hauptsache nach in der Leber erfolgen, vermutlich in der gleichen Weise und mit den gleichen Fermenten, sicher aber wohl mit den gleichen Endprodukten wie beim endogenen Nucleinsäurestoffwechsel.

Dabei ist jedoch die bemerkenswerte und noch keineswegs genügend geklarte Tatsache zu erwähnen, daß exogen eingeleitete harnsaurebildende Purinbasen anscheinend sich anders verhalten als endogen entstehende, indem sie im ersteren Falle immer zu einem mehr oder weniger großen Teil unverändert im Harn erscheinen. So hat es den Anschein, als ob die Oxydation der Purinbasen zu Harnsäure dem Organismus oft nur in beschränktem Maße möglich ist.

Von besonderem Interesse ist schließlich noch die Frage, ob und in welchem Umfange im Organismus Nucleinsäuren synthetisch hergestellt werden können. Da Phosphorsäure und Kohlenhydrate dem Organismus reichlich zur Verfügung stehen, kommt es dabei im wesentlichen auf die Möglichkeit der Purin- bzw. Pyrimidinsynthese an. Für den Rheumatismus hat MIESCHER durch seine berühmten Untersuchungen äußerst wahrscheinlich gemacht, daß hier in der Leichzeit aus Muskelweiß Kerneinweiß gebildet wird, da der Nucleinsäuregehalt der großen Spermalager schätzungsweise viel größer ist als der der Puckenmuskulatur. Hier ihnen als einziges Baumaterial zur Verfügung steht. Für das bebrutete Hühnerfleisch ist schon von KOSSEL die Purinsynthese festgestellt worden. Dafür, daß auch im erwachsenen Organismus Nucleinsäuren neu gebildet werden, spricht normaler Weise der über beliebige lange Zeit konstante endogene Harnsäurewert unter pathologischen Umständen, die massenhafte Neubildung von sehr kernreichen Gebilden wie bei der Leukämie, ausgedehnten Eiterungen und malignen Tumoren.

An der Befähigung auch des erwachsenen menschlichen Organismus zur Purin- und damit auch zur Nucleoproteinsynthese kann daher wohl kaum mehr gezweifelt werden. Für die Purine ist dies sicher bewiesen, dagegen ist es vorläufig nur wenig bekannt, welchen Weg oder welche Wege dabei der Körper beschreitet. Hinsichtlich der in dieser Richtung vorliegenden Möglichkeiten und Hypothesen sei auf die Darstellung von THANNHAUSER verwiesen.

### c) Die Klinik der Gicht

#### a) Vorkommen und Ätiologie der Gicht

Im Gegensatz zu einer weitverbreiteten Ansicht in Kreisen von Laien, die sehr rasch und häufig bei Gelenksbeschwerden das Wort Gicht gebrauchen, ist die echte Gelenkgicht eine sehr seltene Erkrankung. Sehr eindrucksvoll geht das aus der großen Statistik von GUNZENT u. HOLZMANN hervor, welche das gesamte Sektionsmaterial des pathologischen Institutes der Charité (32089 Fälle) der Jahre 1901 bis 1925 daraufhin durchsahen und nur 76mal d. h. in 2,36‰ echte Gelenkgicht fanden. In dem Material des Münchner pathologischen Institutes von 22588 Sektionen der Jahre 1914—1934 von EHEMANN waren es 30 Fälle (1,3‰), unter 18000 Sektionen von FÜTSCHER in London 56 (3,1‰). Unter 10036 Sektionen des Presbyterianerhospitals in Chicago (1915—1952) befand sich nur 1 Gichtiker (zit.

bei TRAUTMANN (Mitarb.) stets waren es nur Männer. Die Krankenhauszahlen sind erheblich höher bis 34,6% nach HILL bis 28,2% bei MINKOWSKIS Privatpatienten (Z.) die stets in einem mehrfach höheren Grade betroffen sind als die III. Klasse Kranken (BRUGSCH (Z.)). Die Zahlen für München waren früher 2,4% für Zürich (1934—1942) 1% (LOFFLER u. KOLLER). BRUGSCH berechnete 2—3% LUFF für Baltimore 2,6% COHEN für Philadelphia nur 0,11% höher sind die Zahlen von HEINE (11%) und BEITZKE (50%). Selbst bei Klinikern die sich ganz besonders mit dieser Krankheit beschäftigen und daher vermehrt Leidende dieser Art sehen macht die Gicht nur Bruchteile eines Prozentes ihrer Klientel aus. Die französischen Autoren SERANE u. BOUVET verfügen über 136 Fälle männlicher Gicht KUTZEL (Mitarb.) sogar über 520 (1955). Von den Gelenkkranken der Mayo Klinik litten 10% an Gicht (HENCH (Z.)). Erstaunlich ist die Angabe von VAN BREEMAN daß bei der fleischessenden Bevölkerung 1% bei den vegetarischen Hindus sogar 7% Gichtiker sind. Ähnliches berichtete hinsichtlich Java auch HILMAN.

Die Gicht ist eine zeitlich und räumlich weitverbreitete Krankheit wenn auch ein brauchbares Zahlenmaterial aus vielen Gründen nicht zur Verfügung steht. Im Altertum sowohl in Griechenland wie in Italien war die Krankheit anscheinend als eine Dekadenzerscheinung beim Absinken der Kulturböhen weit verbreitet während die gleichen Länder heute im Vergleiche zu anderen weit weniger betroffen sind. Der Orientale besonders der Japaner und der vegetarische Hindu wird viel seltener davon befallen als der Europäer. In der alten Welt stellt England, Holland und früher Deutschland das Hauptkontingent dar. Da nur ein kleiner Bruchteil der Gichtiker ins Krankenhaus kommt die Krankheit selbst kein scharf umrissenes Profil hat wie etwa Diabetes und Fettsucht so ist selbst mit sorgfältigen Statistiken wenig anzufangen und allgemeine oft ganz konträre Eindrücke bestimmen das Urteil. Immerhin haben wir in den letzten 35 Jahren in Deutschland 2mal eine eindrucksvolle wohl von keiner Seite ernstlich bestrittene Beobachtung gemacht die rapide Abnahme vor allem der typischen akuten Anfälle in den letzten Kriegsjahren und kurz hinterher in 2 Weltkriegen vor allem im letzten. Es ist das die gleiche Erscheinung wie bei den beiden Schwesterkrankheiten Diabetes und Fettsucht und ätiologisch von sehr großer Bedeutung. Ob die Gicht auch in anderen Ländern abgenommen hat ist im W. noch unstritten.

Kein Lebensalter scheint von der Gicht verschont zu bleiben. Schon beim Säugling ist sie beobachtet worden (GARDNER) und noch beim Achtziger kann sie auftreten. Das Maximum der akuten Anfälle scheint aber wie vor allem das große Zahlenmaterial von SCUDAMORE (515 Fälle) zeigt um die Wende des 4—5. Lebensjahrzehntes zu liegen. Auffallend und ätiologisch wichtig ist die ganz vorwiegende Beteiligung des männlichen Geschlechts. Unter den erwähnten 76 Gichtleichen der Charité befand sich keine einzige Frau. EASTEIN sah unter 194 Gichtkranken nur 12 Frauen. Bei französischen Autoren (DURAND FARDEL und BOUCHARD) entfielen auf etwa 20 Männer nur eine gichtische Frau in der großen amerikanischen Statistik von WILLIAMSON ist sogar die Relation 115 : 1. Im ganzen (Zusammenstellung bei LOFFLER u. KOLLER (Z.)) schwanken die Zahlen zwischen 1—5%. Ich habe bei LOFFLER u. KOLLER nur eine gichtige Frau gesehen (unter 57 Fällen). Nur UMBER (Z.) berichtet über einen auffallend hohen Prozentsatz von Frauen in seiner Privatklinik doch scheint es sich dabei um Zufälligkeiten zu handeln.

Ätiologisch steht nach allgemeiner Ansicht die Heredität an erster Stelle. Die Angaben wechseln nur darin wie hoch dieser Faktor anzusetzen ist. Ältere Statistiken (vgl. LOFFLER u. KOLLER) schwanken zwischen 40—100%. GARDNER rechnete mit 50% einzelne Franzosen so GARDNER mit 90—100%. SCUDAMORE und BOUCHARD mit 44% GUDZENT (Z.) mit 33%, WILLIAMSON COHEN (19%) und BROCHER MORTENSEN allerdings nur mit 10—11%. Dehnt man die erbliche

Belastung auf Stoffwechselkrankheiten überhaupt aus so werden die Zahlen noch größer. Ich selbst habe nie einen Kranken mit echter typischer Gicht gesehen in dessen Aszendenz nicht mindestens eine der drei großen Stoffwechselkrankheiten zu eruieren war. Für die außerordentliche Macht der Erbllichkeit spricht auch die interessante Beobachtung von BRAUN und LECORCHÉ (zit. bei LICHTWITZ) daß doppelseitig erblich Belastete selbst durch die rationellste Lebensweise nicht vor dem Ausbruche der Gicht bewahrt werden konnten. Gicht ist im allgemeinen eine Erkrankung des mittleren und höheren Lebensalters. Aber sie kann wie kürzlich J. HARTLEIB berichtete schon im 18. Lebensjahre auftreten mit typischen Gichtknoten im Knochenmark von Tibia und Zehen, die Mononatriumuratkristalle enthalten.

Der Hundertsatz der Belastung fällt im allgemeinen um so höher aus je wohl situiert die Kranken sind und je besser sie über die Krankheitsverhältnisse in ihrer Familie orientiert sind.

Gewöhnlich erfolgt die Vererbung durch den Vater bzw. dessen Aszendenz. GARROD erwähnt einen Kranken, der ihm die bezeichnende Angabe machte, daß seit 4 Jahrhunderten immer der älteste Sohn der Familie die Gicht bekommen habe, so wie er in den Besitz der Familiengüter gelangt war.

Der Erbgang der Disposition für die Gicht ist nach WEITZ dominant, nach O. VON VERSCHNER unregelmäßig dominant, d. h. die Krankheit bedarf zur Auslösung eines schädigenden Umweltfaktors.

Kombinationen der Gicht mit Diabetes mellitus sind schon seit Anfang vorigen Jahrhunderts durch PFOUT u. STOSCH bekannt und später besonders von GARROD und französischen Autoren immer wieder bestätigt. So fanden WEIL u. RAMIREZ bei 50 Gichtikerfamilien 10mal Diabetes. 3 Kranke hatten beide Krankheiten. VON UMBERS (Z) 42 Kranken litten 7 gleichzeitig an D. m.

Der Prozentsatz der Gichtiker bei den Zuckerkranken wird von den verschiedensten Autoren sehr verschieden angegeben, zwischen 18% bei BOUCHARD 8% (VON NOORDEN) 23% (NAUNYN) und 0,5% (CANTANI) [Lit. bei LOFFLER u. KOLLER (Z)] die bei ihren 32 Gichtikern 2mal D. m. (6%) feststellten. Meist ist der D. m. die 2. Krankheit und es handelt sich gewöhnlich um einen harmlosen Altersdiabetes.

Inniger noch sind die Beziehungen zwischen Gicht und Fettsucht. Das geht schon aus der Tatsache hervor, daß Neuauftreten von Gicht in den beiden Weltkriegen und in den Jahren hinterher große Rarität war. Es kam dazu fast nur bei Menschen, denen es gelang in den Hungerjahren noch einigermaßen friedensgemäß zu leben. BRACHNER MORTENSEN verzeichnet bei seinen 84 Gichtikern in 74% ein Übergewicht, nur 5% waren untergewichtig. Noch höher waren die Zahlen von WILLIAMSON mit 92%. LOFFLER u. KOLLER haben bei ihren 31 Gichtkranken 17mal sicheres Übergewicht (über 10% des Sollgewichts) gesehen, 5 davon boten Gewichte von 95–114 kg.

Meine eigenen 23 Kranken waren im Frieden fast alle übergewichtig, kein einziger untergewichtig.

THANNHAUSER (Z) hat darauf aufmerksam gemacht, daß es sich bei der Fettsucht der Gichtiker stets um die exogene Form der Überernährungsfettsucht handelt. Das gilt auch für meine eigenen Beobachtungen. UMBERS (Z) hat daher mit Recht in der Überernährung das Bindeglied zwischen den 3 großen Stoffwechselkrankheiten erblickt, wobei natürlich zu bedenken ist, daß Überernährung nicht notwendig zur Fettsucht führt, sondern meist nur da, wo ein Erbfaktor vorhanden ist.

Schließlich sind auch Beziehungen der Gicht zu allergischen Reaktionen vorhanden, denen man vor allem in den letzten Jahrzehnten nachgegangen ist [Lit. und Beispiele

bei LOFFLER u KOLLER (2)] Es handelt sich dabei im wesentlichen um Asthma bronchiale Heufieber Migräne Urticaria QUINKESches Ödem Vasoneurosen Ekzeme nutritive Allergien und nach manchen Autoren auch um intermittierenden Gelenkhydrops Alle diese Allergien werden nach HANHART dominant vererbt

Sie werden einschließlic der Gicht von der französischen Klinik unter dem unpräzisen und ungeeigneten Begriff des Arthritisme zusammengefaßt

Eine Koppelung von gichtischer und allergischer Erbanlage liegt wie LOFFLER u KOLLER (2) mit Recht betonen wohl sicherlich nicht vor Auch ist es fraglich ob überhaupt eine generelle gemeinsame Erbanlage für alle allergischen Krankheiten gibt wenn auch die Vielseitigkeit der Äußerungen in der gleichen Familie eine solche Vermutung nahelegen könnte

Hinsichtlich der Konstitution sei erwähnt daß die meisten Gichtiker Pykner sind robust und wohlgenährt mit großem Kopf und breiter Brust blutreich und korpulent wie schon CULLEN so beschrieb

Das zweite große ätiologische Moment und zwar hauptsächlich im Sinne der Auslösung der Krankheit wirkend ist der Ernährungsfaktor Sehr gut geht das aus folgender 482 männliche Gichtiker umfassender Statistik von LINDSAY hervor

Kutscher Stellknechte Fuhrleute	81
Wirte Bäckermeister Brauer Böttcher	61
Kellner Hotelangestellte Stewards	25
Arbeiter	49
Alle anderen Berufe	unter 10

Es sind also vorwiegend die Berufe in denen man starken Alkoholgenuß und Überernährung in besonderem Maße findet

Auch die Geschichte und Ausbreitung der Gicht sowie die alltägliche Erfahrung lehren daß als exogene Faktoren uppige Lebensweise vor allem reichlicher Fleischgenuß und Alkoholabusus eine sehr große Rolle spielen Es ist schon richtig daß die Gicht vorwiegend wenn auch keineswegs ausschließlich eine Krankheit der oberen Zehntausend und der Schlemmer ist Sehr oft sehen wir nach einem besonders uppigen Mahl oder nach einem größeren Alkoholgenuß den akuten Gichtanfall auftreten Allerdings können Anstrengungen ganz anderer Art seelische Erregungen und intensive geistige Arbeit genau so wirken wie der interessante Selbstbericht von SIDENHAM zeigt der seine Anfälle besonders dann bekam wenn er an seinem großen Werk über Gicht arbeitete Liebhabereien für besonders purinhaltige Nahrungsmittel (Kalbsbries Hirn Leber Niere usw) sind wie jede Belastung des Purinstoffwechsels in der Pichtung besonders gefährlich

Die überragende Bedeutung der alkoholischen Getränke steht gleichfalls außer Frage Nur so läßt sich in der Hauptsache das außerordentliche Überwiegen des männlichen Geschlechts bei den Gichtikern erklären Spirituosen sind um so gefährlicher je höher der Alkoholgehalt ist so stehen Sudweine und schwere Rhein und Pfalzweine an erster Stelle Brantwein Kognak und Liköre rangieren erst dahinter wahrscheinlich da sie weniger Nebenstoffe (Aromastoffe atherische Öle usw) enthalten die anscheinend auch eine Rolle spielen Bei den Bieren kommt auch der Puringehalt in Frage Warum der Alkohol so ungünstig wirkt ist noch nicht genügend klar auch hier bestehen individuelle Unterschiede und abweichende Meinungen hervorragender Gichtforscher [wie z B BOUCHARD und GARROD (2)] Möglich ist sowohl ein schädigender Einfluß auf die fermentativen Prozesse im Körper wie auf die Ausscheidung der Harnsäure durch die Nieren Auch starker Nicotinabusus wird beschuldigt obwohl hier die Beziehungen wohl noch nicht genügend geklärt sind

Eine sehr große Rolle wurde früher dem Blei zugeschrieben Unter den 76 Autopsien von GUDZENT (2) bestand 6mal eine Bleigicht In manchen Statistiken

wie von MAGNUS LEVY MINKOWSKI (Z) LEYDSAY u a gehen die Zahlen bis 20 und 30% hinauf. Unter 800 Bleihüttenarbeitern im Oberharz (zit. bei LICHTWITZ) wurden in 8 Jahren sogar 100 Fälle von Bleigicht beobachtet. STIERLIN berechnet die Häufigkeit dieser Gichtform bei chronisch Bleikranken auf 1 : 40. Wie WILLIAMSON u Mitarb habe ich den Eindruck, als ob die Bedeutung des Bleis doch erheblich überschätzt wird. Wir hatten in Würzburg Gelegenheit, auffallend viel Bleivergiftungen (etwa 10 im Jahre) zu behandeln und über weit mehr Bericht zu bekommen. Darunter ist bisher kein einziger Fall von echter Gicht vorgekommen. Allerdings handelt es sich meist um jugendliche Organismen in den zwanziger Jahren und z. T. um subakute Fälle. Ob es richtig ist, daß sich die Bleigicht durch einen schweren Verlauf auszeichnet wie UMBER u a behauptet haben, vermag ich nicht zu entscheiden. MINKOWSKI (Z) und GUDZENTS (Z) Erfahrungen lauteten anders. Die Hauptursache der Bleigicht dürften wohl Gefäß- und Nierenschädigungen sein.

Kälteeinflüsse spielen sicher bei der Auslösung von Gichtanfällen eine Rolle. Die Häufung von Anfällen gerade in den sogenannten Übergangszeiten (Frühjahr und Herbst) gleichzeitig mit der Zunahme der eigentlichen Erkältungskrankheiten ist nur so zu verstehen. Einmal sah ich im unmittelbaren Anschluß an einen Fall ins Wasser den ersten Gichtanfall auftreten.

Anfallauslösend wirken auch Traumen sowohl körperlicher wie seelischer Art. Vor allem wenn beides zusammenkommt. Körperliche Gewalteinwirkungen auf bestimmte Körpergelenke können für die Lokalisation der gichtischen Gelenkschädigungen oft maßgebend sein.

Erst recht führen sehr oft *interkurrente infektiöse Krankheiten* und seien es auch nur fieberhafte Katarre der oberen Luftwege, Anginen usw. zu Gichtanfällen. Vor allem wenn sie mit starken Leukocytosen und hohem Fieber verbunden sind. Am meisten gilt das für die Pneumonie am wenigsten anscheinend für den Typhus. Die vermehrte Harnsäurebildung im infeliösen Fieber (vgl. z. B. E. KRAUS) bedingt teils durch vermehrte allgemeine Abnutzung der Körperzellen, teils speziell durch starken Leukocytenzerfall, vielleicht auch durch Allergene, dürften dafür die Ursache sein. Auch Akromegalie und Leukämie kann Gichtanfälle auslösen.

Der Organismus des Gichtikers befindet sich anscheinend ganz allgemein hinsichtlich seines Nucleinstoffwechsels in einer großen *Labilität*, so daß jede Abweichung von dem regelmäßigen Ablauf der Organfunktionen sogleich mit einem Anfall beantwortet werden kann. So sieht man manchmal bei Frauen die Anfälle im Anschluß an die Menses auftreten (UMBEP) bei Männern nach sexuellen Exzessen.

### β) Die klinischen Erscheinungen der Gicht

Die Gicht bietet ein außerordentlich vielseitiges Bild. Die Umrisse verfließen nach allen Seiten. Der später noch zu besprechende Arthritismus der Franzosen hat zur Auflösung wesentlich beigetragen. Die atypische Gicht läßt sich von anderen Gelenkerkrankungen überhaupt nicht immer sicher abtrennen.

Wenn auch zugegeben werden muß, daß echte Gelenkgicht ganz uncharakteristisch verlaufen kann, so tut man doch angesichts der nachweislich großen Seltenheit der Krankheit gut, mit der Annahme einer Gicht besonders bei Frauen sehr zurückhaltend zu sein und nur bei sehr charakteristischen Zügen diese Diagnose zu stellen.

Scharf umrissen sowohl hinsichtlich seiner Beschwerden wie hinsichtlich seines klinischen Befundes ist der akute Gichtanfall, die sogenannte reguläre Gicht.

*aa) Der akute Gichtanfall*  
*(Reguläre Gicht von GAPROD und WINKOWSKI)*

Der erste große Kliniker der Gicht SYDENHAM kannte die akute Gicht aus eigener Erfahrung und gab mit seiner feinen Beobachtungsgabe und dem Nachdruck des Selbsterlebten davon folgende unübertroffene klassische Schilderung (zit. nach GARROD). Gegen Ende Januar oder zu Anfang Februar brach die Krankheit aus. Die Vorboten des Anfalles waren Indigestionen und Kruditäten des Magens, an welchen der Kranke seit einigen Wochen gelitten hatte. Er fühlte seinen Körper geschwollen, schwer und aufgebläht, und diese Symptome nahmen bis zum Ausbruch des Anfalls zu. Dem Anfall selbst gingen einige Tage Torpor und ein Gefühl von Flatus langs der Beine und der Schenkel vorher, außerdem war eine krankhafte Affektion zugegen, und am Tag vor dem Anfall war der Appetit unnatürlich stark. Der Kranke ging zu Bett und hatte einen gesunden Schlaf. Um 2 Uhr morgens wurde er durch einen heftigen Schmerz in der großen Zehe geweckt. Rist, Ferse und Knochel schmerzten seltener. Der Schmerz gleicht dem einer Verrenkung, und doch fühlen sich die leidenden Teile, als wenn kaltes Wasser auf sie gegossen wäre. Darauf folgten Frostschauder und ein wenig Fieber. Der anfangs mäßige Schmerz wurde heftiger und damit steigerten sich auch die Frostschauder. Nach einiger Zeit erreichten die Symptome ihre Höhe, der Schmerz hielt sich an die Knochen und Bänder des Tarsus und Metatarsus und war bald spannend und reißend, bald nagend, bald druckend und einschnürend. Der leidende Teil war so empfindlich, daß er weder das Gewicht der Betttücher noch die Erschütterung des Bodens durch das Gehen einer Person im Zimmer ertragen konnte. Die Nacht war peinlich schlaflos und höchst unruhig. Das Herumwerfen des Körpers hielt ebenso an wie der Schmerz in dem leidenden Teile, der Kranke suchte vergebens durch Lageänderungen der Glieder und des ganzen Körpers einen Nachlaß des Schmerzes zu gewinnen. Dieser Nachlaß erfolgte erst am Morgen des nächsten Tages, und eine solche Zeit ist erforderlich zu der mäßigen Digestion der *Materia peccans*. Der Kranke fühlte plötzlich eine leichte Remission, die er irrtümlich der letzten Lageveränderung zuschrieb, darauf folgte eine milde Transpiration und Schlaf. Beim Erwachen war er freier von Schmerz, fand aber den leidenden Teil geschwollen. Bis jetzt hat die sichtbare Geschwulst ihren Sitz nur in den Venen des leidenden Gelenks. Wenn die Erzeugung der Gichtstoffe reichlich ist, so dauert der Schmerz am nächsten Tag und wohl auch die nächsten 2 Tage fort, exacerbiert gegen Abend und remittiert gegen Morgen. Einige Tage später schwillt der andere Fuß an und leidet in gleicher Weise. Der Schmerz in dem zweitlebenden Fuß beschwichtigt das Leiden in dem zuerst befallenen. Je heftiger der Schmerz in dem einen, desto vollkommener der Nachlaß in dem anderen. Zwischen ist am ersten Krankheitstag die *Materia peccans* so reichlich, daß der eine Fuß zu ihrer Ausscheidung nicht ausreicht, die Krankheit befallt dann beide Füße mit gleicher Heftigkeit, doch gewöhnlich einen nach dem anderen. Nachdem sie beide Füße befallen hat, werden die Anfälle sowohl hinsichtlich ihrer Eintrittszeit als auch ihrer Dauer unregelmäßig, eines nur ist konstant, die Exacerbation der Schmerzen gegen Abend und ihre Remission gegen Morgen. Nun bildet eine Reihe von leichteren Anfällen einen wahren Gichtanfall, der lang oder kurz ist, je nach dem Alter des Kranken. Daß ein Anfall von 2—3 monatiger Dauer nur als ein Anfall zu betrachten sei, das ist ein Irrtum, er ist eher eine Reihe von leichteren Anfällen, von diesen ist jeder spätere milder als der vorhergehende, so daß die *Materia peccans* allmählich ausgeschieden wird und Genesung erfolgt. Bei starken Konstitutionen, die noch wenig Anfälle bestanden haben, dauert ein Anfall nicht länger als 14 Tage, bei vorgeschrittenem Alter und geschwächter Konstitution kann er 2 Monate

wahren Im hohen Alter und bei Konstitutionen welche durch frühere Gichtanfälle sehr heruntergekommen sind kann die Krankheit bis tief in den Sommer hinein anhalten In den ersten 14 Tagen ist der Harn hochgefärbt enthält viel Gries und liefert ein rotes Sediment Seine Menge beträgt weniger als den dritten Teil der vom Kranken genossenen Getränke Während dieser Zeit ist der Unterleib verstopft Mangel an Appetit allgemeines Frosteln gegen Abend Müdigkeit und Wehegefühl in den leidenden Teilen sind ständige Begleiter des Anfalls Wenn der Anfall schwindet juckt der Fuß besonders zwischen den Zehen unerträglich und die Haut des Fußes schuppt sich ab Kraft und Appetit kehren zurück und zwar im geraden Verhältnis zur Heftigkeit der letzten Anfälle In demselben Verhältnis wird die Frist bis zum nächsten Anfall länger oder kurzer sein wenn der Anfall heftig war so wird der nächste Anfall nicht mehr als zu derselben Zeit im nächsten Jahre erscheinen

Auch sonst fehlt es in der Literatur nicht an lebendigen Selbstschilderungen vor allem über die Natur der offenbar sehr heftigen Schmerzen für die an schauliche Vergleiche (Eingießen von geschmolzenem Blei Einspannung im Schraubstock usw.) angeführt werden

Meist geht wie in der angeführten Schilderung von SYDENHAM dem eigentlichen Anfall eine dyspeptische Aura voraus Diese kann sich auch in der psychischen Sphäre äußern in Gestalt von vermehrter Reizbarkeit allgemeiner Unlust und Depression so daß UMBER von gewitterartigen Erregungszuständen im ganzen vegetativen System gesprochen hat Seltener überfallen die Anfälle ohne Vorboten wie ein Blitz aus heiterem Himmel die Kranken Beim ersten Anfall scheint das häufiger der Fall zu sein als bei späteren Von den auslösenden Ursachen war schon im vorigen Kapitel die Rede Am häufigsten in der großen Statistik von SCUDAMORE unter 516 Fällen 373mal wird das Grundgelenk der Großzehe betroffen (daher der Name Podagra) anscheinend wegen der statischen Momente des Körpers das dieses Gelenk ganz besonders belasten In abnehmender Häufigkeit folgen die anderen Fußgelenke (Sprunggelenk Fußwurzelgelenke) die Kniegelenke (Gonagra) Finger und Handgelenke andere Zehengelenke Schultergelenke usw Kein Gelenk bleibt ganz frei von Erkrankungen auch nicht Wirbel und Hüftgelenke Regel ist aber daß meist gleichzeitig nur ein Gelenk affiziert wird doch ist auch polyarthrikulares Auftreten mehrfach beschrieben und manchmal mit Polyarthritis rheumatica verwechselt worden Sehr selten wandert wie bei dieser Erkrankung der Prozeß in Schüben von einem zum andern Gelenke Das erkrankte Gelenk und seine Nachbarschaft ist geschwollen hochrot mit blaulichem Einschlag oft unter starker Verdickung und Erweiterung der zugehörigen Venen Auch das vierte Entzündungszeichen der calor fehlt selten Die lokale Empfindlichkeit ist so groß daß auf der Höhe des Anfalls schon der geringe Druck des Bettuchs als unerträglich empfunden wird

Die Nachbarschaft der Gelenke Haut Sehnen Muskeln Schleimbeutel wird nicht nur sekundär oft mitaffiziert sondern kann sogar primärer Herd des Anfalls sein I ontgenbilder im frischen Anfall an einem noch nicht chronisch erkrankten Gelenke aufgenommen lassen außer einer Weichteilschwellung und eventuell einer gewissen Unschärfe der Gelenkkonturen keine Anomalien erkennen Die allgemeine Reaktion des Körpers äußert sich meist in einer mäßigen neutrophilen Leukocytose mit Linksverschiebung Steigerung der Senkungsgeschwindigkeit und in einem sogar vereinzelt bis zu 41 hinaufgehenden Fieberanstieg mit Zunahme der Pulsfrequenz Ob dies Fieber wie BOUCHARD behauptet eine zweckmäßige Reaktion ist weil es die Harnsäure zerstört scheint mir zweifelhaft Leichtere Anfälle können natürlich oft ganz ohne Fieber oder mit nur geringer Unruhe in der Temperaturkurve einhergehen Mit dem Fieber kann eine Albuminurie verbunden



## aa) Der akute Gichtanfall

(Reguläre Gicht von GARROD und MINIKOWSKI)

Der erste große Kliniker der Gicht SYDENHAM, kannte die akute Gicht aus eigener Erfahrung und gab mit seiner feinen Beobachtungsgabe und dem Nachdruck des Selbsterlebten davon folgende unübertroffene klassische Schilderung (zit. nach GARROD). Gegen Ende Januar oder zu Anfang Februar brach die Krankheit aus. Die Vorboten des Anfalles waren Indigestionen und Kruditäten des Magens an welchen der Kranke seit einigen Wochen gelitten hatte. Er fühlte seinen Körper geschwollen, schwer und aufgebläht und diese Symptome nahmen bis zum Ausbruch des Anfalles zu. Dem Anfall selbst gingen einige Tage Torpor u. d. ein Gefühl von Ilatus langs der Beine und der Schenkel vorher. Außerdem war eine krankhafte Affektion zugegen und am Tag vor dem Anfall war der Appetit unnatürlich stark. Der Kranke ging zu Bett und hatte einen gesunden Schlaf. Um 2 Uhr morgens wurde er durch einen heftigen Schmerz in der großen Zehe geweckt. Rist Teres und Knochen schmerzten seltener. Der Schmerz gleicht dem einer Verrenkung und doch fühlen sich die leidenden Teile als wenn kaltes Wasser auf sie gegossen wäre. Darauf folgten Frostschauder und ein wenig Fieber. Der anfangs müßige Schmerz wurde heftiger und damit steigerten sich auch die Frostschauder. Nach einiger Zeit erreichten die Symptome ihre Höhe. Der Schmerz hielt sich an die Knochen und Bänder des Tarsus und Metatarsus und war bald spannend und reißend bald nagend bald druckend und einschnürend. Der leidende Teil war so empfindlich daß er weder das Gewicht der Bettucher noch die Erschütterung des Bodens durch das Gehen einer Person im Zimmer ertragen konnte. Die Nacht war peinlich schlaflos und höchst unruhig. Das Herumwerfen des Körpers hielt ebenso an wie der Schmerz in dem leidenden Teile. Der Kranke suchte vergebens durch Lageänderungen der Glieder und des ganzen Körpers einen Nachlaß des Schmerzes zu gewinnen. Dieser Nachlaß erfolgte erst am Morgen des nächsten Tages und eine solche Zeit ist erforderlich zu der mäßigen Digestion der *Materia peccans*. Der Kranke fühlte plötzlich eine leichte Remission die er irrtümlich der letzten Lageveränderung zuschrieb. darauf folgte eine milde Transpiration und Schlaf. Beim Erwachen war er freier von Schmerz fand aber den leidenden Teil geschwollen. Bis jetzt hat die sichtbare Geschwulst ihren Sitz nur in den Venen des leidenden Gelenks. Wenn die Erzeugung der Gichtstoffe reichlich ist so dauert der Schmerz am nächsten Tag und wohl auch die nächsten 2 Tage fort. exacerbirt gegen Abend und remittirt gegen Morgen. Einige Tage später schwillt der andere Fuß an und leidet in gleicher Weise. Der Schmerz in dem zweitbefallenen Fuß beschwichtigt das Leiden in dem zuerst befallenen. Je heftiger der Schmerz in dem einen desto vollkommener der Nachlaß in dem anderen. Zwischen ist am ersten Krankheitstag die *Materia peccans* so reichlich, daß der eine Fuß zu ihrer Ausscheidung nicht ausreicht. die Krankheit befallt dann beide Füße mit gleicher Heftigkeit doch gewöhnlich einen nach dem anderen. Nachdem sie beide Füße befallen hat werden die Anfälle sowohl hinsichtlich ihrer Eintrittszeit als auch ihrer Dauer unregelmäßig. eines nur ist konstant die Exacerbation der Schmerzen gegen Abend und ihre Remission gegen Morgen. Nun bildet eine Reihe von leichteren Anfällen einen wahren Gichtanfall der lang oder kurz ist je nach dem Alter des Kranken. Daß ein Anfall von 2—3 monatiger Dauer nur als ein Anfall zu betrachten sei das ist ein Irrtum. er ist eher eine Reihe von leichteren Anfällen von diesen ist jeder spätere milder als der vorhergehende so daß die *Materia peccans* allmählich ausgeschieden wird und Genesung erfolgt. Bei starken Konstitutionen die noch wenig Anfälle bestanden haben dauert ein Anfall nicht länger als 14 Tage bei vorgeschrittenem Alter und geschwächter Konstitution kann er 2 Monate

wahren Im hohen Alter und bei Konstitutionen welche durch frühere Gichtanfälle sehr heruntergekommen sind kann die Krankheit bis tief in den Sommer hinein anhalten In den ersten 14 Tagen ist der Harn hochgefärbt enthält viel Gries und liefert ein rotes Sediment Seine Menge beträgt weniger als den dritten Teil der vom Kranken genossenen Getränke Während dieser Zeit ist der Unterleib verstopft Mangel an Appetit allgemeines Frosteln gegen Abend Müdigkeit und Wehegefühl in den leidenden Teilen sind ständige Begleiter des Anfalls Wenn der Anfall schwindet juckt der Fuß besonders zwischen den Zehen unerträglich und die Haut des Fußes schuppt sich ab Kraft und Appetit kehren zurück und zwar im geraden Verhältnis zur Heftigkeit der letzten Anfälle In demselben Verhältnis wird die Frist bis zum nächsten Anfall länger oder kürzer sein wenn der Anfall heftig war so wird der nächste Anfall nicht mehr als zu derselben Zeit im nächsten Jahre erscheinen

Auch sonst fehlt es in der Literatur nicht an lebendigen Selbstschilderungen vor allem über die Natur der offenbar sehr heftigen Schmerzen für die anschauliche Vergleiche (Eingießen von geschmolzenem Blei Einspannung im Schraubstock usw.) angeführt werden

Meist geht wie in der angeführten Schilderung von SYDENHAM dem eigentlichen Anfall eine dyspeptische Aura voraus Diese kann sich auch in der psychischen Sphäre äußern in Gestalt von vermehrter Reizbarkeit allgemeiner Unlust und Depression so daß UMBER von gewitterartigen Erregungszuständen im ganzen vegetativen System gesprochen hat Seltener überfallen die Anfälle ohne Vorboten wie ein Blitz aus heiterem Himmel die Kranken Beim ersten Anfall scheint das häufiger der Fall zu sein als bei späteren Von den auslösenden Ursachen war schon im vorigen Kapitel die Rede Am häufigsten in der großen Statistik von SCUDAMORE unter 516 Fällen 373mal wird das Grundgelenk der Großzehe betroffen (daher der Name Podagra) anscheinend wegen der statischen Momente des Körpers das dieses Gelenk ganz besonders belasten In abnehmender Häufigkeit folgen die anderen Fußgelenke (Sprunggelenk Fußwurzelgelenke) die Kniegelenke (Gonagra) Finger und Handgelenke andere Zehengelenke Schultergelenke usw kein Gelenk bleibt ganz frei von Erkrankungen auch nicht Wirbel und Hiefergelenke Regel ist aber daß meist gleichzeitig nur ein Gelenk affiziert wird doch ist auch polyarthrikulares Auftreten mehrfach beschrieben und manchmal mit Polyarthritis rheumatica verwechselt worden Sehr selten wandert wie bei dieser Erkrankung der Prozeß in Schüben von einem zum andern Gelenke Das erkrankte Gelenk und seine Nachbarschaft ist geschwollen hochrot mit blaulichem Einschlag oft unter starker Verdickung und Erweiterung der zugehörigen Venen Auch das vierte Entzündungszeichen der calor fehlt selten Die lokale Empfindlichkeit ist so groß daß auf der Höhe des Anfalls schon der geringe Druck des Bettuchs als unerträglich empfunden wird

Die Nachbarschaft der Gelenke Haut Sehnen Muskeln Schleimbeutel wird nicht nur sekundär oft mitaffiziert sondern kann sogar primärer Herd des Anfalls sein Röntgenbilder im frischen Anfall an einem noch nicht chronisch erkrankten Gelenke aufgenommen lassen außer einer Weichteilschwellung und eventuell einer gewissen Unschärfe der Gelenkkonturen keine Anomalien erkennen Die allgemeine Reaktion des Körpers äußert sich meist in einer mäßigen neutrophilen Leukocytose mit Linksverschiebung Steigerung der Senkungsgeschwindigkeit und in einem sogar vereinzelt bis zu 41 hinaufgehenden Fieberanstieg mit Zunahme der Pulsfrequenz Ob dies Fieber wie BOUTCHARD behauptet eine zweckmäßige Reaktion ist weil es die Harnsäure zerstört scheint mir zweifelhaft Leichtere Anfälle können natürlich oft ganz ohne Fieber oder mit nur geringer Unruhe in der Temperaturkurve einhergehen Mit dem Fieber kann eine Albuminurie verbunden

wir haben zwei Schwestern geheiratet. Die Angaben in der Literatur schwanken zwischen 10 und 20 %, jedenfalls sind die Zahlen weit höher als bei Nichtgichtkern gleichen Alters. Meist handelt es sich um Uratsteine in einem kleineren Prozentsatz der aber weit niedriger ist als es sonst der Verteilung auf die einzelnen Formen entspricht, um Oxalat- und Phosphatkonglomerate. Diese Häufung der Uratsteine haben ESSERTY und NICOLAÏER u. a. mit der vermehrten Ablagerung von Harnsaurekonglomeraten in der Gichtkernern in Verbindung gebracht.

Nächst den Nieren sind es vor allem die Zirkulationsorgane, welche beim Gichtiker häufig erkranken und zwar etwa in einem Drittel der Fälle, wobei Jugendliche keineswegs eine Ausnahme bilden. In dem großen Sektionsmaterial von NORMAN MOORE (zit. bei GUDZENT) finden sich arteriosklerotische Veränderungen in einem außerordentlich hohen Prozentsatz, sogar schon in den ersten Lebensjahrzehnten.

im Alter von 20—40 Jahren (16 Fälle)	in 47%
40—60 (46 )	79%
60—80 (15 )	93%
<hr/> Sa	<hr/> 77 Fälle = 67,5%

GUDZENT fand an seinem gleichgroßen Chantématerial sogar eine Sklerose oder Atheromatose der Gefäße in 100 % wobei ebenso selten die Nierengefäße die unter seinen 77 Fällen 73mal erkrankt waren, allein befallen waren als allein frei blieben. Nur in 9 Fällen war das Herz normal. Unter seinen 77 Fällen bestand intra vitam bei der ersten Untersuchung 31mal d. h. in 40 % der Fälle eine Hypertonie. Von zwölf längere Jahre hindurch beobachteten Kranken mit anfangs normalem Blutdruck bildete sich bei sieben allmählich eine Hypertonie heraus. 22 seiner Kranken starben an Herz- und Gefäßleiden, die Hälfte davon an Apoplexie.

Alle diese Zahlen führen eine so berechtigte Sprache, daß es wohl keinem Zweifel unterliegt, daß Gichtiker ganz besonders stark zu Gefäßerkrankungen neigen (vgl. auch GRAFE). Dies Zusammentreffen ist derart häufig, daß hier kein Zufall waltet, sondern eine kausale Verknüpfung bestehen muß, ebenso wie beim Diabetes mellitus, wenn auch zugegeben werden muß, daß gerade beim Gichtiker oft die Voraussetzungen (Überernährung, Alkohol, Nicotin, Lues, Blei usw.) gegeben sind, unter denen auch sonst frühzeitige Atheromatose aufzutreten pflegt. LEWELLYN (Z.) sowie LOFFLER u. KOLLER (Z.) denken an koordinierte Störungen durch die gleiche Noxe, die auch die Gelenke schädigt. CHAUFFARD schuldigte unter Berufung auf die bekannten Tierexperimente (bes. beim Kaninchen) die Hypercholesterinämie der Gichtiker als *causa movens* der Atheromatose an. Pathologisch anatomisch sind die Gefäßveränderungen der Gichtiker nicht anders als beim Nichtgichtiker.

Harnsaureauflagerungen auf den Gefäßklappen wie COUPLAND (zit. bei LÉCENDRE) sie an den Aortenklappen oder LANCEREAUX (zit. bei LÉCENDRE) an den Mitralklappen beschrieben haben, sind solche Raritäten, daß sie in Deutschland anscheinend nie beobachtet worden sind. TRAUT u. Mitarb. fanden sie neuerdings (1954) in der Intima der Gefäße und in organisierten Thromben. Autopsisch erweist sich natürlich auch das Herz selten als intakt. Meist handelt es sich um sekundäre Hypertrophien als Folge der Blutdrucksteigerungen in etwa der Hälfte der Fälle um Mitbeteiligung des Myokards oder der Klappen.

Angesichts dieser Befunde ist es selbstverständlich, daß wir bei Gichtikern sehr häufig Klagen über Beschwerden von Seiten des Herzens oder des Gefäßsystems haben, vom Herzklopfen beim akuten Anfall bis zur leichten Angina pectoris mit Myokardinfarkt und schließlich der Dyspnoe der schweren Herzinsuffizienz. Häufiger sind unbestimmte Beschwerden wie Druck auf der Brust und im Kopf.

Kopfschmerzen Schwindel Angstgefühle Nergung zu Atemnot usw. Doch gibt es daneben auch viele Gichtiker die bis zuletzt überhaupt keine Störungen von seiten ihrer Zirkulationsorgane empfinden.

Auch der *Respirations-tractus* kann der Sitz von Störungen sein. Brousson (Z) behauptet daß nahezu jedem akuten Gichtanfall katarrhale Erscheinungen in Rachen oder an den mit ihm kommunizierenden Schleimhauthöhlen voraus gehen teils als einfacher Schnupfen teils als Rachenkatarrh Angina oder Laryngitis. Ich habe mich von der großen Häufigkeit dieser Prodromalerscheinungen nicht überzeugen können dagegen hat man den Eindruck daß Gichtiker unabhängig von ihren Anfällen besonders zu Katarrhen der oberen Luftwege bis in die Bronchien hinein neigen. Erst kürzlich sah ich bei einem schweren Gichtiker eine typische Larynxbeteiligung. Nur selten wird es sich dabei um eine primär gichtische Auslosung handeln obwohl Uratablagerungen sowohl am Zungenbein wie in den Kehlkopfknorpelgelenken sogar in der Bronchialwand und im Bronchialschleim vereinzelt festgestellt worden sind.

Besonders interessant sind die Beziehungen der Gicht zum Asthma das vor allem in der französischen Literatur als klassisches Symptom des Arthritismus eine große Rolle spielt. Dafür spricht einmal die Häufigkeit von asthmatischen Zuständen mit und ohne chronische Bronchitis bei Gichtikern oder bei Gicht belasteten ferner die Tatsache daß beim gewöhnlichen Asthma auch ohne Gicht Veränderungen in der Purinkörperausscheidung verschiedentlich gefunden wurden. Der interessante von A. Mayer angegebene Befund daß im Asthmaanfall der vorher erhöhte Blutharnsäurespiegel unter gleichzeitiger vermehrter Harnsäureausscheidung im Urin absinkt konnte durch das gleichfalls von A. Meyer ähnlich der schon geschilderten Augenleiden beobachtete Mononatriumurat des Gelenkanfalles vorliegt. Bemerkenswert ist auch die gleichfalls von A. Meyer gegebene Nucleinsäuresalze und intravenös eingespritztes Mononatriumurat eines Asthma-kranken typische Anfälle hervorrufen können. Für die gichtische Natur des Asthmas dürften daraus wie schon Lichtwitz (Z) sehr richtig bemerkt hat namentlich keinerlei Schlüsse gezogen werden zumal wenn man bedenkt wie leicht und auf wie verschiedene Weise bei einem labilen Asthmiker Anfälle ausgelöst werden können. Lungentzündungen auf gichtischer Basis sind zwar beschrieben aber wohl kaum richtig gedeutet worden. Beim Zusammentreffen einer Pneumonie mit einem echten Gichtanfall dürften die Verhältnisse wohl meist wenn nicht mer so liegen daß die Lungentzündung teils durch die plötzliche Änderung des Lebensrhythmus teils durch ihren besonderen Eingriff in den Nucleinsäurehaushalt (Zerfall großer Massen von kernreichen Leukozyten) vielleicht auch durch besondere Allergene den Gichtanfall zur Auslösung bringt.

Störungen von seiten der Verdauungsorgane sind bei Gichtikern an der Tagesordnung. Sie können wie bei einem meiner Kranken so heftig sein und so sehr das Gesamtbild beherrschen daß die Kranken den Gedanken an eine carcinomatöse Erkrankung von Magen oder Darm nicht loswerden obwohl keinerlei Anhalt dafür zu finden ist. Man hat früher meist diese Digestionsbeschwerden den starken Strapazierungen der Verdauungsorgane bei vielen Gichtikern zur Last gelegt zumal von Noorden die Angabe machte daß sie bei der Gicht der ärmeren Klassen mehr trüben. Für die Mehrzahl der Fälle mag das auch zutreffen. Daneben gibt es aber Beobachtungen die den Gedanken kausaler Zusammenhänge unabhängig nahelegen. Zunächst sind Harnsäuredepots vereinzelt in Darmwänden festgestellt dann aber leiten so oft heftige dyspeptische Beschwerden bei Menschen die keineswegs Schleimern sind oder in den vorangehenden Tagen besonders viel oder schwer

gegessen haben typische Gichtanfälle ein daß ein reiner Zufall sehr unwahrscheinlich ist. Schon aus der Selbstbeobachtung von SIDENHAM geht das hervor und UMBER (Z) gibt dafür einen sehr eindrucksvollen Beleg bei einem sonst völlig magendarmgesunden Manne. Ohne irgendwelchen vorausgehenden Diatfehler erwachte er des Nachts mit plötzlichen heftigen Darmkoliken, profus im Durchfall und Erbrechen, dem dann am folgenden Tage ein heftiger Podagraanfall sich anschloß. Wie man sich diese Zusammenhänge denken soll ist natürlich schwer zu sagen. Auch das Gewitter im vegetativen System von UMBER (Z) ist schließlich nur ein anschaulicher Ausdruck für Vorgänge die wir nicht kennen und die immer wieder dafür sprechen daß die Gicht kein reines Harnsaureproblem ist. Daß im akuten Gichtanfall Sekretion und Motilität des Magens gestört sind wie MAONDS LEVY zuerst zeigte ist verständlich und zeigt ähnlich wie bei einer Vergiftung oder einem akuten Infekt die Allgemeinwirkung des akuten Anfalls. Ob es richtig ist daß Supercidität bei Gichtikern besonders häufig ist vermag ich nicht zu entscheiden. Die häufige Obstipation und die Neigung der Gichtiker zu Hamorrhoiden haben mit dem Grundleiden kaum etwas zu tun.

Eher gilt das wohl für gewisse Veränderungen der Mundhöhle: gehaute Alveolarpyorrhoe, Harnsaureinkrustationen von Zahnwurzeln (Beobachtung von UMBER) und den sogenannten gichtischen Rachen: von DUCKWORTH. Bei dem letzteren handelt es sich um eine dunkelrote Farbe der Gaumenbogen und der meist stark verbreiterten ödematösen Uvula sowie des Pharynx. Die Schleimhaut ist dabei glatt wie mit Glycerin bestrichen und läßt stark injizierte Venen durchscheinen.

Auch die Leber ist seit SCUDAMORE CHARCOT u. a. in den Kreis der gichtisch erkrankten Organe mit einbezogen worden. Man hat sogar von einer Lebergicht gesprochen. Früher CHARCOT in neuerer Zeit SCHITTNYHELM und BRUSCH haben diesem Organe eine besondere genetische Bedeutung für die Gicht zugeschrieben. Prüft man die Tatsachen, so kann es keinem Zweifel unterliegen daß die Leber bei Gichtikern sehr oft Veränderungen aufweist: Vergrößerungen, Druckempfindlichkeit usw., eventuell verbunden mit Ikterus oder Gallenfarbstoffausscheidung. In der ganz überwiegenden Mehrzahl dieser Fälle handelt es sich aber um mit der Gicht parallel laufende oder nur indirekt mit ihr verknüpfte Vorgänge wie die ungewöhnlich häufige Cirrhose (bis zu 50% der Sektionen), Fettleber, Stauungsleber, Leberlues usw. Es bleibt aber ein kleiner Rest für den wir um die Annahme direkter Einwirkungen der Gicht schwer herumkommen können, das sind vor allem die Leberschwellungen im akuten Gichtanfall die mit ihm wieder verschwinden und zwar bei solchen Leuten bei denen nach Lage ihrer Zirkulationsorgane kardiale Stauungen nicht in Betracht kommen. Abgesehen davon gibt es auch wie ich aus eigener Erfahrung weiß unabhängig vom akuten Gelenkanfall und von kardialer Stauung bei sicheren Gichtikern ewige, Tage dauernde Schwellungszustände der Leber mit Druckempfindlichkeit und zum Teil Farbstoffausscheidung ohne daß ein Anhaltspunkt für Gallensteine vorhanden ist. Injektionen von Atophanyl oder Ameisensäure können diese Zustände oft schlagartig beseitigen. Hier könnte ebenso wie in ähnlich gelagerten anderen Fällen bei Störungen innerer Organe an eine sogenannte zurückgetretene Gicht im Sinne von COLLIN und GARRON gedacht werden. Darunter wird eine angebliche Abwanderung der Gicht von den Gelenken zu inneren Organen vor allem Fingergewebe, Herz und Hirn verstanden.

Natürlich läßt sich die Möglichkeit nicht ausschließen daß es sich in solchen anscheinend sehr seltenen Fällen um ein zufälliges Zusammentreffen oder eine falsche Diagnose handelt. Vor allem könnte ein atypischer Gallensteinanfall vorliegen, der in echter Form bei Gichtikern gar nicht selten ist mit dem Grundleiden

aber nichts zu tun hat. GUDZEV sah im akuten Gelenkgichtanfall eine akute mit ihm gleichzeitig abklingende Cholecystitis. Hier waren Beziehungen zu der von BAVASCH festgestellten vermehrten Uratausscheidung durch die Galle möglich. Die pathologische Anatomie ergibt keinen Hinweis auf typisch gichtische Veränderungen der Leber, sie findet nur vieldeutige Hyperämien, Cystosen wohl anderer Genese, aber anscheinend nie Harnsaureablagerungen.

Auch Leberfunktionsstörungen bei Gicht werden im Leben nur selten gefunden (WOLSON, CODEV, LEWINE u. Mitarb.). Lebercirrhosen kommen gehäuft vor. NORMAN MOORE u. BRUCHNER MORTVSEV (Z) Auch gichtische d. h. durch Uratablagerungen in oder an der Schleimhaut bedingte Pyelitiden und Cistitiden sind geschrieben worden.

Sicher wird auch das Nervensystem bei der Gicht in Mitleidenschaft gezogen. Kausale Zusammenhänge waren hier besonders leicht denkbar, nachdem BAVASCH DRESEL u. LEWY ein Harnsaurezentrum in der oderen Medulla oblongata gefunden haben, dessen Reizung Hyperurikämie und vermehrte Uraturie erzeugt. Trotzdem gibt es keine Beobachtung, die in irgendeiner Weise eine zentralnervöse Gichtauslösung wahrscheinlich macht. So handelt es sich wohl stets um sekundäre Auswirkungen der Gicht. Diese kommen allerdings in sehr vielfältiger und zugleich an charakteristischer Form vor als Kopfschmerzen zum Teil vom Typ der Migräne, Schwindelanfälle, Depressionen, Neurosen selbst. Psychosen. Es ist klar, daß alles wenn überhaupt in sehr lockerem Zusammenhange mit dem Grundeiden steht, zumal Uratablagerungen im Gehirn nie an den Meningen nur in älteren an scheinend nicht einwandfreien Beobachtungen gefunden werden. Auch die gichtische Natur der Migräne auf die von Franzosen und Harn ein so großes Gewicht gelegt wird, möchte ich bestreiten, da sie vererbt gerade beim weiblichen Geschlecht so ungeheuer häufig auch ohne Gicht vorkommt. Ähnliche Erwägungen gelten wohl auch im allgemeinen für das periphere Nervensystem. Neuralgien, Neuritiden plagen Gichtler sehr häufig. In einzelnen Fällen mögen Uratablagerungen in der Nachbarschaft tatsächlich die Auslösung sein. — OLLIVIER hat antoptisch für heftigste Wurzel Schmerzen einen Duratophus verantwortlich machen können. SCHRODER VAN DER KOLK hat Uratablagerungen in Nervencheiden nach gemessen — aber in der überwältigenden Mehrzahl der Fälle sind es Begleiterscheinungen der Gicht, oft mit gleicher Ätiologie wie diese (Diabetes, Alkoholis mus, Bleutoxikation, Nicotinabusus usw.).

Von akuten oder chronischen Veränderungen kommen an den Augen Konjunktivitis, Randulcera der Cornea, Iritis vor allem aber Skleritis und Episkleritis. Auch in der Cornea kann ohne weitere Entzündung Harnsaure in ganz feinen Kristallnadeln ausfallen (UHRMANN). Bei der Betrachtung mit der GULLSTRAND'schen Spaltlichtlampe entsteht ein äußerst charakteristisches eigenartiges Bild, indem die feinen Kristallnadeln diffus meist aber voneinander getrennt im sonst ganz durchsichtigen Gewebe aufblitzen. LOFFLER u. KOLLER (Z) bestreiten daß es gichtische Augenveränderungen gibt und nehmen an, daß es sich stets um Verwechslungen mit rheumatischen Affektionen handle. Ingeachtet der Häufigkeit und vor allem der Tatsache, daß in den verschiedensten Augenpartien Harnsaureablagerungen gefunden wurden, scheint mir wie schon S. 890 erwähnt, diese Ansicht nicht richtig zu sein.

Wenn auch die Hautveränderungen nicht eigentlich zur visceralen Gicht gehören, so handelt es sich doch wenigstens zum Teil um extraartikuläre Manifestationen des Prozesses, die an dieser Stelle Erwähnung finden mögen. Die wichtigste und echteste gichtische Veränderung der Haut, der isolierte Tophus, wurde schon in Verbindung mit den gleichen Gebilden der Gelenke und ihrer Nachbarschaft

besprochen Brechen die Gichtknoten nach außen durch so entstehen die in Abb 71a u 71b deutlich sichtbaren *Fisteln*. Diese können sich wieder schließen und strahlige Narben der Haut die an diesen Stellen meist mit der Unterlage verwachsen ist hinterlassen

Dermatosen und abnorme Reizzustände der Haut auch unabhängig von darin oder darunter gelagerten Tophi sind bei Gichtikern sehr häufig GARROD sah in 30% seines Materials Ekzem worunter aber damals wohl verschiedenartige heute getrennte Hautaffektionen zusammengefaßt waren Weiter sind zu erwähnen Pruritus Psoriasis Acne Furunkulosen Lupus erythematodes usw Dazu kommen Äußerungen hamorrhagischer Diathese wie Purpura und Erythema nodosum und QUINCKESches Ödem Wenn es sich in allen diesen Fällen auch um keine eigentlich gichtischen Erkrankungen handelt so kann doch bei ihrer Häufung kein Zweifel daran sein daß der Gichtiker zu ihnen disponiert ist und daß sie oft auf eine zweckmäßige Gichttherapie überraschend rasch reagieren

Die Zusammenhänge im einzelnen sind dabei schwer zu ergründen Die heute mit Vorliebe herangezogenen hypothetischen Tonusveränderungen im vegetativen Nervensystem müssen auch hier herhalten einleuchtender sind schon die vor allem von LICHTWITZ (Z) vermuteten direkten Einwirkungen der reizend wirkenden Harnsäure im Blut und vor allem in dem bei Gichtikern so häufigen Schweiß der nach APLER durchschnittlich 92 mg %  $\bar{U}$  enthalten soll

3 Die sogenannte atypische Gicht Allen bisher geschilderten Zustandsbildern der Gicht war gemeinsam daß die Kranken einmal wenigstens einen akuten klassischen Gichtanfall durchgemacht hatten und sich dadurch als echte Gichtiker auswiesen Es entsteht nun die wichtige Frage ob Gicht auch ohne solche charakteristischen Anfälle als sogenannte atypische Form auftreten kann Schon VIRCROW (1868) berichtete über Fälle von Gicht ohne typische Anfälle Tatsächlich wird es wohl kaum einen Kliniker geben der nicht einmal bei der autoptischen Eröffnung eines großen Gelenkes (gewöhnlich des Kniegelenkes) an dem unbestimmte Beschwerden vielleicht auch atypische Schwellungszustände bestanden die Überraschung erlebte daß die Gelenkflächen mit Harnsäure inkrustiert waren

Von älteren Klinikern der Gicht beschäftigten sich vor allem DUCKWORTH und GARROD mit atypischer Gicht die sich in seltenen Fällen von vornherein schleichend entwickelt In neuerer Zeit hat sich besonders GOLDSCHNEIDER mit der atypischen Gicht mehrfach befaßt Seine Auffassung mit der er zuerst 1910 hervortrat ist folgende Die gichtische Stoffwechselstörung ist außerordentlich häufig und kommt in den mannigfaltigen Abstufungen vor Das was wir echte Gicht nennen stellt nur den am meisten ausgeprägten Typ dar welcher sich in einem kleineren Teil der Fälle findet und bei dem das Moment der Diathese am meisten hervortritt Bei der atypischen Gicht die eine abgeschwachte Form darstellt handelt es sich nicht durchweg um eine eigentliche Diathese sondern vielfach um übermäßige alimentäre Belastung und ungenügende Anpassung des Stoffwechselapparates sowie um ungenügenden Energieverbrauch In ihren Folgen scheinen diese Momente der eigentlich gichtischen Diathese so ähnlich zu sein daß gleichartige Krankheitsbilder resultieren

Die Hauptcharakteristika der atypischen Gicht sind nach GOLDSCHNEIDER nach der negativen Seite das Fehlen akuter Anfälle nach der positiven das Vorhandensein von Tophi und Gelenkknirschen EASTER der auch schon Tophi ohne akute Anfälle kannte zogerte nicht solche für ihn seltenen Fälle der regulären Gicht zuzurechnen Die Zurechnung zur einen oder anderen Gruppe ist dabei ja lediglich

eine Frage der Definition. Bei der Vieldeutigkeit von Gelenkgeräuschen liegt der Schwerpunkt der GOLDSCHNEIDERschen Auffassung natürlich in dem Nachweis von Uratablagerungen. Ihnen hat er ganz besondere Aufmerksamkeit gewidmet. Er fand dabei Tophi nicht nur an den klassischen Stellen (Fingern und Ohrmuscheln) sondern sehr oft da, wo sie gewöhnlich nicht gesucht werden, in den Schleimbeuteln des Olecranon und der Kniescheibe (prapatellar) ferner in der Kreuzbein- (Ileosakralgelenk). Sind die Knoten uncharakteristisch und klein, so sind eine Fülle von Verwechslungen möglich, es sei denn, daß in jedem Falle histologisch oder chemisch der Nachweis eines echten gichtischen Tophus geliefert wird, was anscheinend aber nur ausnahmsweise geschah. In der Hand anderer Untersucher haben sich solche fraglichen Tophi als Bindegewebsverdickungen erwiesen. Mit Sicherheit spricht ein solcher negativer Befund auch nicht immer gegen die uratische Genese solcher Anschwellungen, da Harnsäureablagerungen selbst umfangreicher Natur wieder zur Resorption gelangen können. Gerade diese Tatsache beleuchtet die außerordentliche Schwierigkeit der Beurteilung. Es ist natürlich klar, daß erst recht die einfache Palpation selbst bei einem sehr erfahrenen und kritischen Beobachter in vielen Fällen einen großen Faktor der Unsicherheit in die Diagnose bringt.

Erst recht gilt dies für das Knirschen, das zuerst MAGNUS LEVY bei gichtischen Erkrankungen der Gelenke, besonders des Kniegelenks, beschrieben und als Gichtknirschen bezeichnet hat. GOLDSCHNEIDER bezieht sich dabei auf Kranke mit diesem Symptom, bei denen später das Auftreten von Tophi ganz selten auch einmal von akuten Anfällen die wahre Natur des Leidens enthüllte. Er findet dieselbe Form der Gelenkgeräusche sonst fast nur noch bei Fettleibigkeit und Leberschwelung.

Zuletzt ging GOLDSCHNEIDER — ähnlich wie die Franzosen es schon länger tun — in der Auflösung des üblichen Gichtbegriffs noch einen Schritt weiter, indem er auch die Notwendigkeit des Nachweises von Tophi für die Diagnose der atypischen Gicht fallen ließ. Es wird nur noch auf das Gelenkknirschen Gewicht gelegt und daneben noch gleichzeitig vorliegenden Erscheinungen der Fettsucht, cardiovascularen und renalen Symptomen pathognomische Bedeutung zuerkannt. Selbst die von ihm als protopäthische Gichtsymptome bezeichneten Gelenk- und Muskelschmerzen können fehlen. Sogar Fettleibigkeit mit Leberschwelung oder diese allein, sofern eine andere Genese nicht zu eruieren ist, erscheint ihm auf eine atypische Gicht verdächtig, nachdem er in drei Fällen echter paroxysmaler Gicht nur noch die e Erscheinungen fand.

Schon mit seiner ursprünglichen Umgrenzung des Begriffs der atypischen Gicht, welche das Vorhandensein von Tophi mit einschloß, stieß GOLDSCHNEIDER auf großen, weitverbreiteten Widerstand bei den besten deutschen Gichtkennern, vor allem UMBER, BRÜGGEN, SCHITTENHELM, LUDWIG u. a. Die Einwände beziehen sich vor allem auf die Vieldeutigkeit kleiner als Tophi angenommener Knoten, insbesondere aber des Knirschensymptoms. In seiner letzten Mitteilung (1927) setzte sich G. mit seinen Gegnern auseinander. Er verwies dabei vor allem auf die Unzuverlässigkeit aller früher sehr hoch bewerteten chemisch diagnostischen Hilfsmittel und hielt seinen Standpunkt nicht nur aufrecht, sondern erweiterte ihn, wie wir oben gesehen haben, sogar noch. Dabei lieferte er allerdings selbst neue Argumente gegen die Bedeutung des Gelenkknirschens, indem er darauf verwies, daß er das Phänomen in 59,3% bei Frauen und nur in 21,8% bei Männern fand, woraus er den Schluß zieht, daß gichtische Frauen mehr zum Knirschen neigen als gichtische Männer. Abgesehen vielleicht von LICHTWITZ und STEINITZ, einem Schüler von GOLDSCHNEIDER, wird heute in Deutschland ziemlich einmütig die entscheidende Rolle des Gelenkknirschens für die Diagnose der atypischen Gicht



abgelehnt. Es ist richtig, daß es in der charakteristischen Form ganz besonders häufig bei chronischen Gichtikern vorkommt; daneben zeigen es, wenn auch vereinzelt, nahezu alle differentialdiagnostisch in Betracht kommenden chronischen Gelenkerkrankungen, vor allem die Infektarthritis selbst, da wo die Gelenkflächen gar nicht, sondern nur die Gelenkkapseln erkrankt sind, und schließlich darüber hinaus sogar vereinzelte Gelenkgesunde. Das charakteristischste, schon auf die Entfernung hörbare Knirschen fand ich bei einer jungen Frau im Anschluß an starke Stauungsergüsse beider Knie bei einer puerperalen, nicht infektiösen tiefen Femoralvenenthrombose. Die Gicht eine häufige Erkrankung zu nennen widerspricht allen Tatsachen und vor allem den klaren Befunden der pathologischen Anatomie, deren Richtspruch wir uns bei einer anatomisch so leicht und klar faßbaren Krankheit doch auch hier unterwerfen müssen. Wenn unter über 32000 Obduktionen der Charité in Berlin nur 76mal eine Gicht gefunden wurde und dies ausnahmslos nur bei Männern, so ist damit die Seltenheit der Gicht zumal beim weiblichen Geschlecht in unwiderlegbarer Weise sichergestellt.

Ich persönlich mache mir die GOLDSCHNEIDERsche Auffassung nur insofern zu eigen, daß ich eine atypische Gicht als sicher vorliegend auch dann annehme, wenn ohne daß je Paroxysmen da waren, einwandfreie Tophi mit oder ohne Gelenkknirschen vorhanden sind bzw. gewesen sind. Dabei gebe ich gerne zu, daß mit dieser Auffassung vielleicht nicht restlos jeder Fall erfaßt werden kann. Ich halte diesen möglichen Nachteil aber für weit geringer als den sicher vorliegenden Schaden, der dadurch angerichtet wird, daß eine nachgewiesenermaßen sehr seltene Krankheit unter Vernachlässigung fast aller dafür charakteristischen Symptome durch Überbewertung eines einzelnen uncharakteristischen Befundes zu einem häufigen Leiden gestempelt wird. Wir dürfen uns dann nicht mehr darüber wundern, wenn Laien immer wieder ihren Rheumatismus als Gicht bezeichnen.

Auf der anderen Seite verstehe ich sehr wohl, daß therapeutische Maßnahmen nicht von einer strengen Diagnosestellung abhängig gemacht zu werden brauchen und daß man sich auf den Standpunkt stellen kann, in jedem unklaren Falle, in dem eine gichtische Natur des Leidens in Betracht kommt, die Behandlung wie bei echter Gicht zu gestalten.

Noch einen Schritt weiter wie GOLDSCHNEIDER gingen manche französische Kliniker wie z. B. LANCERAUX, BOUCHARD und zum Teil auch LE GENDRE, indem sie behaupten, daß der mit Gicht Belastete schon von Kindheit an zu gewissen Krankheiten neige, ganz unabhängig davon, ob er später in typischer oder atypischer Form von Gicht befallen wird. Als solche Zeichen gichtischer Veranlagung gelten in der ersten Kindheit Neigung zu Ekzemen vor und in der Pubertätsjahre die Häufung von hartnäckigen Katarrhen der oberen Luftwege mit und ohne Asthma, von Anginen, Auftreten von Gelenkrheumatismus, Urticaria, Migräne, Nasenbluten, Augenentzündungen und Herpes. Selbst frühzeitige, nicht durch Geschlechtskrankheiten oder Tuberkulose entstandene Katarrhe der Harnwege und Entzündungen der männlichen Geschlechtsorgane werden hierher gerechnet. Nach abgeschlossener Wachstumsperiode soll es häufig zu Dermatosen, vor allem zum Ekzem, das vorzugsweise an den Fingern lokalisiert ist, kommen. Nimmt man hinzu, daß andere Autoren noch außerdem anfallsweise Magendarmbeschwerden, Steinanfälle, ja selbst Lungenentzündungen zu den Erscheinungsformen hereditärer Gicht rechnen, so haben wir das bunte Bild des *Arthritismus* bzw. der *Lithaemie*, in dem überhaupt kaum eine Krankheit fehlt, vor uns. In Deutschland hat man dieser nahezu völligen Auflösung des Gichtbildes ganz allgemein ziemlich schroff ablehnend gegenübergestanden. Vor allem HILF, PFAU, DILLER und KREHL haben dazu kritisch Stellung genommen und versucht einen gesunden Kern aus diesem undefinierbaren Wust von Beobachtungen, Eindrücken, Hypothesen usw.

herauszuschälen und dafür exakte Grundlagen zu suchen. Auch in Frankreich selbst haben solche Bestrebungen eingesetzt. Man kann nicht sagen, daß dabei bisher viel Befriedigendes und Greifbares herausgekommen ist. Vor allem fehlt die große statistische Material das wirklich zahlenmäßig die vermuteten Zusammenhänge der natürlich nicht von vornherein überall abzulehnen sind erweist. Für die praktische Orientierung genügt es auf solche möglichen pathogenetischen Verknüpfungen zu achten.

Schließlich sind auch die von HEBERDEN 1811 beschriebenen und nach ihm genannten Knoten an den End- und Mittelgelenken der Finger und seltener auch der Zehen als pathognomisch für eine atypische Gicht angesehen worden und bei vielen Laien und manchen Ärzten geschickt das auch heute noch. Es handelt sich dabei aber um Verdrückungen der Gelenkkapseln manchmal mit Einschluß kleiner Knochenstückchen vor allem aber um Knochenveränderungen und Neubildungen der Phalangen in Gelenknähe meist ohne Gelenkkopfveränderungen. Nach den histologischen Untersuchungen vor allem von BROUSSIN kann es heute keinem Zweifel unterliegen, daß diese Veränderungen mit Gicht nichts zu tun haben sondern in das Gebiet der Arthritis deformans (POURVEN) gehören.

2) Die Beziehungen der Gicht zu anderen Krankheiten

Am nächsten ist zweifellos die hereditäre Verknüpfung der Gicht mit den beiden großen Stoffwechselkrankheiten Diabetes und Fettsucht. Wir fußen hier auf einem großen Zahlenmaterial der verschiedensten Autoren das zum Teil schon 885 erwähnt wurde. SCHNITZ (unter URBEL [2]) hat vor allem die Beziehungen zum Diabetes sehr versucht. Es zeigte sich dabei, daß Gicht in Diabetiker Familien seltener ist als Fettsucht. Auf 391 Zucker Kranke entfielen nur 10 Gichtkranke. Die Behauptung der Diabetiker mit Gicht wird von älteren Autoren sehr unrichtig angegeben zu 3% von CARTAIN mit 42% von V. NOORDEN mit 79% von KILZ mit sogar 13% von GRAUBE (Lit. bei E. GRUBER) Ebenso wechseln die Angaben über die Kombinationen bei den Krankheiten zwischen 0,0% und 4% der Diabetiker wirklich zuver 1946 Angaben für die Beurteilung der hereditären Verhältnisse. Bei den sehr problematisch. Unter Gicht ist natürlich stets nur die echte paroxysmale Form verstanden. Bei der Seltenheit dieser Krankheit an sich ist die Häufigkeit bei Diabetikern (bis 8%) so auffallend, daß hier konstitutionelle Verknüpfungen irgendwelcher Art wohl angenommen werden müssen. Auffällig Fett-sucht fand GRUBER (7) in seinem Material nur 10mal (1/350) darunter 7mal hereditäre eine Zahl die auffallend niedrig erscheint, vor allem im Gegensatz zu französischen Angaben.

So spricht viel für innere Zusammenhänge der drei Stoffwechselkrankheiten angesichts ihrer verschiedenen Genese. Laßt sich aber vorläufig keinerlei Vorstellung darüber machen, was in der Tiefe der Konstitution sie verknüpft.

Auch Blutkrankheiten sind mit der Gicht in Zusammenhang gebracht worden. Hier dürfte die Sachlage klarer sein. Bei Leukämien sind vor allem autotische Harnsäureablagerungen gefunden worden, ebenso vereinzelt auch Gichtanfälle. Bei den Gruppen von Fällen ist gemeinsam die gewaltige Zunahme der Harnsäure durch Bildung und Zerfall von Nucleinsubstanzen aus den Kernen der massenhaft gebildeten weißen Blutkörperchen bei der Leukämie. Dementsprechend wird auch vermehrt Harnsäure ausgeschieden, was auch in der manchmal erhöhten Menge der Blutharnsäure zum Ausdruck kommt. Bei der geringen Löslichkeit ihrer Sätze sind Uratablagerungen nicht zu verstehen, es ist das aber keineswegs

gleichbedeutend mit einer Gicht. Die Erwagungen sind hier durchaus die gleichen wie bei der Pneumonie und der Uratsteinbildung. Kombinationen von Leukämie mit echter Gicht sind Zufälligkeiten, die höchstens in der Weise miteinander verknüpft werden können, daß bei Gichtkern oder gichtisch Belasteten die Leukämie aus den genannten Gründen die Rolle der auslösenden Ursache spielt.

### d) Die Differentialdiagnose der Gicht

Der echte akute Gichtanfall mit Sitz im Grundgelenk der Großzehe seinen dyspeptischen Vorboten und seinen klinischen Erscheinungsformen (plotzlicher Beginn heftiger Schmerz, livide Rote und Schwellung) ist so charakteristisch, daß er im allgemeinen nicht verkannt wird. Immerhin gibt es auch hier Verwechslungsmöglichkeiten, vor allem im Beginn und zwar mit einer akuten Infektarthritis, die monarticular auftritt und zufällig und atypisch gerade das Großzehengelenk erfaßt. Die eitrige Gelenkentzündung steht hier an erster Stelle. Wenn der therapeutischen Konsequenzen kann eine Fehldiagnose hier manchmal verhängnisvoll werden, zumal wenn der Kranke sich zuerst dem Chirurgen präsentiert. Lymphangitis und Lymphadenitis helfen manchmal die Diagnose klären, oft aber gibt erst der Verlauf die Entscheidung, indem der Gichtanfall abklingt, die eitrige Entzündung bestehen bleibt, eventuell sich ausdehnt. Differentialdiagnostisch an zweiter Stelle steht die Polyarthritis rheumatica acuta, die vereinzelt einmal auch monarticular an einem kleinen Gelenke auftreten kann. Hier steht der Gelenkerguß gegenüber der Weichteilschwellung im Vordergrund, und in der Pegel folgen weitere Gelenke nach. Weit seltener kommt eine gonorrhoeische Arthritis in Betracht, deren wahre Natur durch anderwertige charakteristische Erscheinungen (Genitalaffektion) und besondere Peaktionen (auf Arthigon) meist unschwer zu erkennen ist. Gelenkmetastasen anderer akuter Infektionen gerade an dem Gichtgelenk kommen gleichfalls vor, vor allem bei Pneumokokkeninfektionen, sind aber durch das Grundleiden gewöhnlich in ihrer Genese klar. Eventuell entscheidet eine vorsichtige Gelenkpunktion.

Sehr viel schwieriger ist die Natur eines Gichtanfalles zu erkennen, wenn n. lt. die typischen Gelenke ergriffen werden. Sind vorher die gewöhnlichen Manifestationen der Krankheit einmal dagewesen, so ist das natürlich ein Indizienbeweis. Bis zur Unmöglichkeit schwierig kann die Beurteilung werden, wenn ein Trauma des betreffenden Gelenkes oder seiner Nachbarschaft vorausging und o. als locus minoris resistentiae Wegbereiter des vielleicht ersten Gichtanfalls gewesen ist. In zweifelhaften Fällen kann die Diagnose ex juvantibus gefordert werden, d. h. durch Reaktion auf Kolchikumprparate wie z. B. Lichtwitz (2), es mit Recht empfiehlt.

Je schwächer und uncharakteristischer der akute Anfall ist, um so leichter wird er verkannt. Gerade bei den Füßen ist eine Fülle von Verwechslungsmöglichkeiten (Druck schlecht sitzender Stiefel, Verstauchungen, Umknickungen usw.) möglich.

In Laienkreisen wird vielfach dem Auftreten von Uratniederschlägen im Harn (Ziegelmehlsediment) besondere pathognostische Bedeutung zuerkannt. Das ist selbstverständlich ein großer Irrtum, denn für den Ausfall von harnsauren Salzen ist ihre Menge im Urin nur ein Faktor und nicht einmal der wichtigste. Viel wichtiger ist die Umgebungstemperatur, d. h. die Kälte. Aber selbst quantitative Bestimmungen führen hier nur dann weiter, wenn einige Tage hindurch purinfreie Kost gegeben wurde und der Harnsauregehalt des Urins trotz normaler und gleichmäßiger Diurese abnorm niedrige Werte aufweist oder starken Schwankungen unterliegt. Noch zweckmäßiger sind Belastungsproben mit genau bekannten Mengen purinhaltiger Substanz, eventuell von Nucleinsäure selbst, auf der Basis

der sonst purinfreien Kost Unvollständige und stark verzögerte Ausscheidung sprechen sehr wenn auch keineswegs endgültig entscheidend für das Vorliegen einer Gicht wobei immer Voraussetzung ist daß nicht eine echte Nephritis mit Ausscheidungsanomalien vorliegt

Eine Zeitlang wurde die *Blutharnsaurebestimmung* in das Zentrum der chemischen Gichtdiagnose gestellt und es galt der Satz: Keine Gicht ohne Erhöhung des Harnsaurespiegels im Blute (Werte über 4 mg %) Leider erwies sich das in dieser Absolutheit als trügerisch Je besser die Methode und je umfasser die Untersuchungen wurden desto mehr ergab sich die mangelnde Zuverlässigkeit dieses Kriteriums selbst unter besten Versuchsbedingungen (Nuchternheit Vermeidung von Salicyliten und Atophan)

So fand GÜNZENT (Z) bei 30% seiner echten Gichtiker normale Werte und die meisten Autoren bestätigten das im Prinzip Auch UMBER LICHTWITZ (Z) THANNHAUSER (Z) u. a. verhalten sich gegenüber diesem Kriterium skeptisch BÜRGER (1950) gibt allerdings für 60 kranke der Leipziger Klinik in 56 Fällen Werte über 4 mg % hinauf bis zu 12 mg % an BAUER u. KLEMPERER (Z) fanden mit der Methode von FOLIN oder BEVEDICT bei 98% ihrer Gichtiker Werte über 11 mg % JACOBSEN TALBOT SMITH u. Mitarb. (Lit. bei LOFFLER) STECHER HERSH und SALOMON sowie HAUGE und HARWALD (1955) beschrieben Hyperurikämie in Gichtikerfamilien auch ohne gichtische Symptome oder sonstige Ursachen von Hyperurikämie Der positive Befund stark erhöhter Blutharnsaurewerte dürfte bei einem akuten Gelenkschmerzanschlag im allgemeinen beweisend sein Geringe Erhöhungen finden sich auch manchmal im Fieber und bei anderen differentialdiagnostisch in Betracht kommenden Erkrankungen Auch der urikämische Quotient (Verhältnis der gesamten Blutharnsaure zur gesamten endogenen Harnsäure) von BRUGSCH (Z) ist nicht absolut beweisend

Je mehr wir uns von der typischen Gicht entfernen um so schwieriger wird die Diagnose Chronische Gelenkveränderungen auch wenn sie nicht in der S. 890 geschilderten charakteristischen Art vorhanden sind bei einem Kranken der einmal einen typischen akuten Anfall durchgemacht hat oder sichere Tophi die immer entscheidend sind besitzt sind natürlich immer auf chronische Gicht sehr verdächtig und meist sogar beweisend obwohl auch sichere Kombinationen von Gicht und chronischer deformierender Arthritis vorkommen

Von *chronischen Gelenkerkrankungen* kommen differential diagnostisch die chronische Infektarthritis die Arthrosis deformans sowie die sehr seltene endokrine chronische Periarthritis (destruens) von UMBER in Betracht ferner die Osteoarthritis alkaptonurie (Ochronose) die hamophile Osteoarthritis und schließlich auch neuropathische Arthropathien Diese letzteren Formen machen wegen der charakteristischen Grundkrankheiten nur sehr selten diagnostische Schwierigkeiten Bei der großen Häufigkeit gerade der beiden ersten Formen der Gelenkerkrankung und der Seltenheit einer echten chronischen Gicht wird man im allgemeinen eher die richtige Diagnose treffen wenn man eine chronische Gicht erst in letzter Linie in Erwägung zieht Die chronische Infektarthritis ist im allgemeinen polyartikulär nur einzelne Formen wie die gonorrhoeische die tuberkulöse und die haische können sehr oft lediglich ein Gelenk und zwar meist ein mittleres erkranken Glücklicherweise läßt sich die Natur gerade dieser drei Arten meist durch besondere Untersuchungen feststellen bei der gonorrhoeischen Arthritis sind es die Anamnese die Reaktion auf Arthrogen bei der tuberkulösen rein lokal die oft hochgradige Mitbeteiligung der Weichteile der Nachweis anderer spezifischer Manifestationen im Körper eventuell die Reaktion auf Tuberkulinpräparate bei der viel selteneren haischen Form der Ausfall der Iue-Reaktionen Bei anderen noch selteneren Arten die durch abgeschwächte Pneumokokken Streptokokken Staphylokokken Typhus

Dysenterie usw. bedingt sind ist der Nachweis der Natur manchmal durch vorsichtige Gelenkpunktionen mit chemischer mikroskopischer und vor allem bakteriologischer Untersuchung zu führen. Jeder Infektarthritis ist gemeinsam die mehr oder weniger ausgesprochene Mitbeteiligung des Gesamtorganismus das häufige Vorhandensein zum mindesten subfebriler Temperaturen und die fast stets beobachtete Erhöhung der Bluthörpersenkungsgeschwindigkeit. Bei der Vieldeutigkeit gerade dieser letzteren Erscheinung ist mit erhöhten Werten allerdings nicht allzuviel anzufangen dagegen sprechen normale Zahlen mit großer Wahrscheinlichkeit wenn auch natürlich keineswegs mit Sicherheit gegen den infektiösen Charakter einer Arthritis (Naheres darüber bei KATZ u. LEFEKOWITZ) während bei der chronischen deformierenden Arthrose und der chronischen Gicht die Werte sehr oft normal sind. Genetisch ist allen Infektarthritiden gemeinsam daß sie primär die Gelenkkapsel ergreifen und erst wenn überhaupt sekundär auf den Knorpel übergehen. Wie vorsichtig man mit der Ablehnung einer Gicht bei Jugendlichen sein muß zeigt eine instruktive Beobachtung von BAUER u. F. KLEMPERER (Z). Ein 14-jähriger Junge hatte bis zum Alter von 19 Jahren zahlreiche Attacken von akuter Gelenkentzündung ohne Endokarditis die für akuten Gelenkrheumatismus gehalten wurden bis ihn KLEMPERER in einer solchen Attacke sah und einen Serumharnsäuregehalt von 9—14,8 mg % und Tophi fand.

Weit größer noch als bei der Infektarthritis sind die differentialdiagnostischen Schwierigkeiten gegenüber der Osteoarthritis deformans oder Arthropathia deformans (F. v. MÜLLER) denn hier ist auch primär der Knorpel befallen. Die Bilder sind ungeheuer mannigfaltig der Beginn ist meist schleichend befallen sind vorwiegend größere und mittlere Gelenke von kleineren vor allem die Wirbelgelenke. Die endokrinen alkaptonurischen hamophilen und neuropathischen chronischen Arthropathien sind sehr selten und fast immer durch andere Zeichen des zugrunde liegenden Leidens in ihrer Genese erfassbar. HEYCH (Z) weist mit Recht darauf hin daß das Zusammentreffen einer unklaren chronischen Arthritis mit Nierenschädigung immer verdächtig auf Gicht ist.

Auf die Differentialdiagnose der verschiedenen chronischen Arthropathien im einzelnen — eines der schwierigsten und unklarsten Kapitel dieses Grenzgebietes von innerer Medizin und Chirurgie — kann hier natürlich nicht eingegangen werden (vgl. darüber die eingehende Darstellung von UMBER ferner die einschlägigen Kapitel in den Handbüchern der inneren Medizin und Chirurgie vor allem die neueren Bearbeitungen von KONTIG SEIFERT u. a. in der Chirurgie von KIRSCHNER u. NORDMAN).

Je mehr man sich bemüht, das Bild der chronischen atypischen Gelenkgicht aus der verwirrenden Fülle chronischer nicht gichtischer Arthritiden herauszuheben um so hoffungsloser wird das Bemühen. Wie wenig das feine Knirschen geeignet ist hier Klarheit zu bringen wurde schon erwähnt wenn auch zuzugeben ist daß dieses Phänomen bei allen anderen chronischen Arthropathien viel seltener ist. In manchen Fällen kann das Pontgenverfahren die dringend erwünschte Klarung bringen. Die S. 896 beschriebenen und abgebildeten Loch- und Cystendefekte kommen in charakteristischer Form nur ausnahmsweise einmal bei einer chronisch deformierenden Arthritis mit Cystenbildung oder bei Knochentumoren vor. Andererseits sind sie allerdings gerade bei der primär chronischen Gicht viel seltener als bei der paroxysmalen Form.

#### e) Die pathologische Anatomie und Histologie der Gicht

Bei der Sinnfälligkeit der gichtischen Veränderungen in schweren Fällen ist es verstandlich daß pathologisch anatomische Studien hierschon sehr früh einsetzen. Die Eröffnung eines schwer erkrankten Gichtergelenks ergibt ein außerordentlich

eindrucksvolles Bild wie die sehr instruktiven bunten Abbildungen im Buche von UMBER und die Abb 74 von LANG aus dem HENKE LUBARSCH ROSSLESCHEN Handbuch der speziellen pathologischen Analytik und Histologie zeigen. Die ergriffenen Gelenke und ihre Nachbarschaft sind besonders in ihren knorpeligen Anteilen überkrustet und durchsetzt von kleinen zum Teil einzelnstehenden zum Teil konfluierenden Herden in deren Bereich Knorpel und Knochengewebe nekrotisch geworden sind. Selbst bis in die Markräume schieben sich oft die Herde vor. Manche besonders kleine Gelenkflächen sehen wie mit Zuckerguß überzogen aus. In schweren Fällen die bei den großen Gelenken meist nicht so häufig sind, reichen die Tophi bis in die subchondralen Markräume hinein und zehren das Knochengewebe an dessen Stelle sie sich setzen auf.

Durch diese charakteristischen makroskopischen Befunde war zunächst nur festgestellt, daß die gichtischen Anschwellungen der Gelenke durch stückweise Anhaufung von Uratkristallen besonders im Gebiete des Knorpels, daneben aber auch im Knochen selbst und in den Gelenkmembranen mit schweren sekundären Zerstörungen und reaktiven Entzündungen in ihrer Nachbarschaft bedingt sind.



Abb 74 E ö f f n e t e K n e l a l k i G i c h t i k r e  
m i t h a k t i s c h e n u n d e f k r u s t a t n ( a c h L a n g )

Über das Wesen und vor allem die Entwicklung dieser schweren Veränderungen waren Aufklärungen natürlich nur von histopathologischen Studien zu erwarten. Man durfte dabei hoffen, auch von dieser Seite her dem Wesen die uralten, rätselhaften Krankheit näher zu kommen.

GARROD war auch auf diesem Gebiete grundlegend, ihm folgten CHARCOT, EISENSTEIN, ROSENBAUM und französische Kliniker (Lit. bei BROGSIETTER). Aus neuerer Zeit seien vor allem die grundlegenden Arbeiten von F. MÜLLER, BROGSIETTER (unter F. v. MÜLLER) und die monographische Darstellung von POMMER erwähnt, welche die vorher bestehenden wesentlichen Lücken unserer Kenntnisse in umfassender, wenn auch leider manchmal sich widersprechender Weise aufgefüllt haben. Insbesondere BROGSIETTER verfügt über ein sehr großes, außerordentlich vielseitiges und eingehend untersuchtes Material von 18 Fällen typischer Gicht. Seine Befunde an den Gichtgelenken sind so überzeugend, daß sie vor allem der folgenden Darstellung zugrunde gelegt sind.

Die Histologie der Hauttophi ist relativ einfach und schon seit Jahrzehnten geklärt, vor allem durch die Arbeiten von BENEKE, I. INDFLEISCH, HIS und FREUDWEILER u. a. (Lit. bei LÖFFLER u. HOFFER). Das Zentrum eines derartigen Knotens wird von Büscheln von Mononukleären eingenommen, die von einer mehr oder minder breiten Kapsel von Bindegewebe umhüllt sind. Die Anlagerung

Dysenterie usw. bedingt und ist der Nachweis der Natur manchmal durch vorsichtige Gelenkpunktionen mit chemischer, mikroskopischer und vor allem bakteriologischer Untersuchung zu führen. Jeder Infektarthritis ist gemeinsam die mehr oder weniger ausgesprochene Mitbeteiligung des Gesamtorganismus, das häufige Vorhandensein zum mindesten subfebriler Temperaturen und die fast stets beobachtete Erhöhung der Blutzkörperchensenkungsgeschwindigkeit. Bei der Vieldeutigkeit gerade dieser letzteren Erscheinung ist mit erhöhten Werten allerdings nicht allzuviel anzufangen; dagegen sprechen normale Zahlen mit großer Wahrscheinlichkeit, wenn auch natürlich keineswegs mit Sicherheit, gegen den infektiösen Charakter einer Arthritis (Naheres darüber bei KATZ u. LEFEKOWITZ), während bei der chronischen deformierenden Arthrose und der chronischen Gicht die Werte sehr oft normal sind. Genetisch ist allen Infektarthritiden gemeinsam, daß sie primär die Gelenkkapsel ergreifen und erst wenn überhaupt sekundär auf den Knorpel übergehen. Wie vorsichtig man mit der Ablehnung einer Gicht bei Jugendlichen sein muß, zeigt eine instructive Beobachtung von BAUER u. F. KLEMPERER (Z). Ein 14-jähriger Junge hatte bis zum Alter von 19 Jahren zahlreiche Attacken von akuter Gelenkentzündung ohne Endokarditis, die für akuten Gelenkrheumatismus gehalten wurden, bis ihn KLEMPERER in einer solchen Attacke sah und einen Serumharnsäuregehalt von 9—14,8 mg % und Tophi fand.

Weit größer noch als bei der Infektarthritis sind die differentialdiagnostischen Schwierigkeiten gegenüber der Osteoarthritis deformans oder Arthropathia deformans (F. v. MÜLLER), denn hier ist auch primär der Knorpel befallen. Die Bilder sind ungeheuer mannigfaltig; der Beginn ist meist schleichend, befallen sind vorwiegend größere und mittlere Gelenke, von kleineren vor allem die Wirbelgelenke. Die endokrinen, alkaptotonurischen, hämophilen und neuropathischen chronischen Arthropathien sind sehr selten und fast immer durch andere Zeichen des zugrunde liegenden Leidens in ihrer Genese erfassbar. HENCK (Z) weist mit Recht darauf hin, daß das Zusammentreffen einer unklaren chronischen Arthritis mit Nierenschädigung immer verdächtig auf Gicht ist.

Auf die Differentialdiagnose der verschiedenen chronischen Arthropathien im einzelnen — eines der schwierigsten und unklarsten Kapitel dieses Grenzgebietes von innerer Medizin und Chirurgie — kann hier natürlich nicht eingegangen werden (vgl. darüber die eingehende Darstellung von UMBER, ferner die einschlägigen Kapitel in den Handbüchern der inneren Medizin und Chirurgie, vor allem die neueren Bearbeitungen von KOVIL, SEIFERT u. a. in der Chirurgie von KIRSCHNER u. NORDMANN).

Je mehr man sich bemüht, das Bild der chronischen atypischen Gelenkgicht aus der verwirrenden Fülle chronischer, nicht gichtischer Arthritiden herauszuheben, um so hoffungsloser wird das Bemühen. Wie wenig das feine Knirschen geeignet ist, hier Klarheit zu bringen, wurde schon erwähnt; wenn auch zuzugeben ist, daß dieses Phänomen bei allen anderen chronischen Arthropathien viel seltener ist. In manchen Fällen kann das Röntgenverfahren die dringend erwünschte Klarung bringen. Die S. 896 beschriebenen und abgebildeten Loch- und Cystendefekte kommen in charakteristischer Form nur ausnahmsweise einmal bei einer chronisch deformierenden Arthritis mit Cystenbildung oder bei Knochentumoren vor. Andererseits sind sie allerdings gerade bei der primär chronischen Gicht viel seltener als bei der paroxysmalen Form.

### e) Die pathologische Anatomie und Histologie der Gicht

Bei der Sinnfälligkeit der gichtischen Veränderungen in schweren Fällen ist es verstandlich, daß pathologisch-anatomische Studien hier schon sehr früh einsetzen. Die Eröffnung eines schwer erkrankten Gichtkergelenks ergibt ein außerordentlich

was durch die Peiz und Zerstörungswirkung der harnsauren Salze ohne weiteres verstandlich ist

Der Druckreiz führt gewöhnlich zunächst zu bandartigen Verdichtungen der Grundsubstanz zum Teil mit Kalkanlagerungen die wie eine Knochenschale die Knorpeltophi umgeben können Die Uratnmlagerung gewinnt allmählich immer mehr an Tiefenausdehnung subchondrale Gefäßbahnen werden eröffnet und er weitere Capillaren schieben sich gegen die Epiphysenränder vor

Während nach МОВХ auch primäre subchondrale Tophi ohne Gelenkknorpel Beteiligung vorkommen sollen sah BROOSITTER sie nur bei bereits schweren Zerstörungen der Gelenkflächen so daß er in jedem Falle hier Sekundärwirkungen annimmt Sogenannte Marktophi sollen nach ihm in der Weise zustandekommen in die Knorpeltophi durch Apposition und zunehmenden Druck die knochernen Lamellen sich herandrücken und so an die das Markraumgebiet mehr standhalten kann Durch weitgreifende Nekrosen kommt es auch nicht somit das Soda Urat bis zu einem gewissen Grade selbst den Weg ins Epiphyseninnere bahnt

Sobald mehrere kleinere Marktophi zusammenfließen und einen größeren Nekroseherd schaffen gelingt der Nachweis oft schon intravital im Röntgenbild in der Gestalt der oben beschriebenen Lochdefekte und Cysten S. 891 Es ist klar daß die Herde schon eine gewisse Größe haben müssen um gegenüber der großen Masse unveränderten schattengebenden Knochens als sichere Aufhellungszonen sich abzuheben BROOSITTER beschreibt fast kirschenkerngroße Herde die der Darstellung entgangen sind Es ist selbstverständlich daß erst recht die Anfangsstadien in der Knorpelschicht röntgenologisch nicht in irgendwelcher Weise gefaßt werden können Selbst millimeterdicke Uratablagerungen machen höchstens eine gewisse Verwaschenheit der Gelenkkonturen die so vieldeutig ist Daß die Lochdefekte auch nicht völlig eindeutig für Gicht sind wurde schon oben erwähnt

Untersucht man solche größeren Defekte und Cysten nach Lösung des Urat Inhaltes histologisch so findet man ganz ähnliche Strukturen wie bei den Hauttophi vor allem im Wandbelag die vielkernigen mächtigen Riesenzellen neben einem dichten Zellraum großer struktureloser schlecht färbbarer Massen Junge und alte Marktophi lassen sich manchmal unterscheiden teils durch ihre Lage — die jüngeren sind meist knorpelnaher — teils durch ihre Verbindung mit den Eitbruchstellen die bei den jüngeren meist noch besteht

Im Gegensatz zu dieser wohl meist akzeptierten Anschauung leugnet POWERS daß es sich bei diesen Knorpelveränderungen um echte Nekrosen handelt Bei dem von ihm geübten Behandlungsverfahren der Knorpel fand er vielmehr eine kolloid leimartige Rückstandsubstanz mit deutlicher Matrizenzeichnung Diese Befunde sind für ihn so charakteristisch für die Gicht daß er eine scharfe Abtrennung von der gerade von ihm besonders eingehend studierten Osteoarthritis deformans vornimmt und demnach aufscharfste die Ansicht von F v. WÖLLEK BROOSITTER u. a. zum Teil auch von МОВХ bekaßt die Übergänge nebst Mischformen von der echten Gicht zur Arthropathia deformans wuchern meist auch aus dem subchondralen Markraum heraus die Gefäße so daß es zu einer fortschreitenden Vascularisierung und Ossifikation der Gelenkknorpels ja geradezu zur Entwicklung von Knochenwulsten als Ausdruck der Reizung kommen kann Durch solche ihrer Rindenentwicklung verweicht

Es ist selbstverständlich daß bei einer irgendwie stärkeren Knorpelschädigung auch das Synoviale in Mitleidenschaft gezogen wird in Gestalt starker



der Schichten erfolgt dabei meist in der Weise daß die jüngeren Zellagen zentral, die älteren an der Peripherie gelegen sind. In die jugendlichen Schichten sind groß mehrkernige Zellen sogenannte Riesenzellen eingelagert die zum Teil die Uratkristalle berühren teils sie sogar aufgenommen haben. HIRS und FREUDWETTER haben den experimentellen Nachweis phagocyтарer Eigenschaften solcher Riesenzellen erbringen können. Besonders wichtig ist ihre Feststellung daß hierdurch Urate nicht nur abtransportiert sondern in gewissem Umfange sogar in loco zerstört werden können weil dadurch die manchmal beobachtete Verkleinerung ja das Verschwinden von Tophi ihre Aufklärung finden. In der Literatur sind diese Stellen zum Teil als LITRENSche Fresszellen bezeichnet doch weist GUNZERT (Z) darauf hin daß in LITRENS Arbeit gar keine derartigen Angaben vorliegen.

Sehr viel komplizierter liegen natürlich die Dinge beim Gelenktophus weil das umgebende Gewebe hier viel komplizierter gebaut ist viel mehr geschädigt wird und weit stärker und vielseitiger reagiert als die Haut und das Unterhautzellgewebe. Hier interessieren vor allem die ersten Anfänge. Während fast alle älteren Autoren den ersten Beginn des Uratsniederschlags primär nach Art einer Metastase in den Knorpel verlegten, gewann MUNK die Vorstellung daß die Uratniederschläge primär im saft d. h. gefäßreichen Gebiete der Synovialis im Mark in den Schleimbeuteln Sehnnenscheiden dem Periost usw. auftreten und erst sekundär in konzentrierter Lösung in die oberflächlichen Knorpelschichten eindringen und hier von neuem ausfallen.

Zugunsten dieser Ansicht ließ sich die Gefäßarmut der obersten Knorpelschichten ferner der hohe Harnsauregehalt der Gelenkflüssigkeit (nach BASS u. HERZBERG doppelt so groß wie im Serum) anführen. BROOSITTER hat sich an der Hand seines großen Materials wieder für die alte Auffassung eingesetzt. Er nimmt an daß die erste Ablagerung der Uratkristalle in der obersten Knorpelschicht erfolgt teils in den Knorpelzellen selbst teils aber wohl auch in der Interzellularsubstanz doch läßt sich nicht bestreiten daß koordiniert ganz analog den Tophi an anderer Stelle zum Teil unabhängig davon auch primäre Ablagerungen in der Gelenkkapsel usw. vorkommen können.

Die Symptome des akuten Gichtanfalls erklärt sich BROOSITTER in sehr plausibler Weise so daß ein die oberste Knorpelschicht vorübergehender Harn anreichernd unter dem Einfluß irgendwelcher mechanischer Insulte zum Teil auch durch plotzliches Wachstum in das Gelenkinnere einbricht. Durch die dabei austretenden harnsauren Salze wird das empfindliche Blutgefäß und nervenreiche Synovialgewebe in einen akuten entzündlichen Reizzustand versetzt der sich in heftigen Schmerzen äußert. Im Gegensatz dazu rechnet POMMER die Synovitis in ihren verschiedenen Schattierungen (Exsudat und Gewebsbildung) zu den für die Gelenkgicht wesentlichen und sie von vornherein und andauernd begleitenden Veränderungen. Wenn die den Knorpel überkleidende Überwachungsmembran im Gegensatz zu den darunter liegenden Inkrustationen vielfach frei von Urat befunden wurde so führt POMMER das auf ungeeignete die Urateinlagerung zur Auflösung bringende Vorbehandlung zurück. Unter günstigeren Umständen weist sich die Überwachungsmembran als dicht von Urateinlagerungen durchsetzt. Die gleichen Erwägungen stellt POMMER für den schmalen Randraum des Knorpels an der nach Untersuchungen von M. B. SCHMIDT BROOSITTER u. a. früher als relativ frei von Kristallmassen angegeben wurde.

Für die chronisch entzündlichen Erscheinungen am Knorpel ist vor allem die Entwicklung der primären Uratablagerungen gegen den Knochen zu von Bedeutung. Hier beherrschen degenerative und proliferative Erscheinungen das Bild.

was durch die Perz und Zerstörungswirkung der harnsauren Salze ohne weiteres verstandlich ist

Der Druckreiz fuhrt gewöhnlich zunächst zu handartigen Verdichtungen der Grundsubstanz zum Teil mit Kalkenlagerungen die wie eine Knochenschale der mehr an Tiefenabschnitten subchondrale Gefäßbahnen gewinnt allmählich immer weitere Capillaren schieben sich gegen die Epiphysenrinde vor

Während nach *Морк* auch primäre subchondrale Tophi ohne Gelenkknorpel Beteiligung vorkommen sollen sah *Broossirren* sie nur bei bereits schweren Zerstörungen der Gelenkflächen so daß er in jedem Falle hier Sekundärwirkungen annimmt Sogenannte Marktophi sollen nach ihm in der Weise zustandekommen daß die Knorpeltophi durch Apposition und zunehmenden Druck die knocherne Rinde auflockern und zur Resorption bringen und so an die das Markraumgebiet abschließende Lamellenschicht heranrücken die schließlich ihrerseits oft auch nicht mehr standhalten kann Durch weitgreifende Nekrosen kommt es daß sich somit das Soda Urat bis zu einem gewissen Grade selbst den Weg ins Epiphyseninnere bahnt

Sobald mehrere kleinere Marktophi zusammenfließen und einen größeren Nekroseherd schaffen gelingt der Nachweis oft schon intravital im Röntgenbild in der Gestalt der oben beschriebenen Lochdefekte und Cysten S 894 Es ist klar daß die Herde schon eine gewisse Größe haben müssen um gegenüber der großen Masse unveränderten schattengebenden Knochens als sichere Aufhellungszonen sich abzuheben *Broossirren* beschreibt fast kirchenkerngroße Herde die der Darstellung entgangen sind Es ist selbstverständlich daß erst recht die Anfangsstadien in der Knorpel nicht röntgenologisch nicht in irgendwelcher Weise gefaßt werden können Selbst millimeterdicke Uratablagerungen machen höchstens eine gewisse Verwaschenheit der Gelenkkonturen die so vieldeutig ist Daß die Lochdefekte auch nicht völlig eindeutig für Gicht sind wurde schon oben erwähnt

Untersucht man solche größeren Defekte und Cysten nach Lösung des Urat

inhalts histologisch so findet man ganz ähnliche Strukturen wie bei den Hauttophi vor allem im Wandbelag die vielkernigen mächtigen Piesenzellen neben einem dichten Zellsaum großer strukturloser schlecht färbbarer Massen Jung und alte Marktophi lassen sich manchmal unterscheiden teils durch ihre Lage — die jüngeren sind meist knorpelnaher — teils durch ihre Verbindung mit den Einbruchstellen die bei den jüngeren meist noch besteht

Im Gegensatz zu dieser wohl meist akzeptierten Anschauung leugnet *POWNER* daß es sich bei diesen Knorpelveränderungen um echte Nekrosen handelt Bei dem von ihm geübten Behandlungsverfahren der Knorpel fand er vielmehr eine kolloid leimartige Rückstandsubstanz mit deutlicher Matrizenzeichnung Diese Befunde sind für ihn so charakteristisch für die Gicht daß er eine scharfe Abtrennung von der gerade von ihm besonders eingehend studierten Osteoarthritis deformans vornimmt und demgemäß aufscharfste die Ansicht von *F. v. MÜLLER* *Broossirren* u. a. zum Teil auch von *Морк* bekaemt die Übergänge nebst Mischformen von der echten Gicht zur Arthropathia deformans annehmen

In der Nachbarschaft größerer Ablagerungen wuchern meist auch aus dem subchondralen Markraum heraus in einer fortschreitenden Vascularisierung und Ossifikation des Gelenkknorpels ja geradezu zur Entwicklung von Knochenwulsten als Ausdruck der Reizung kommen kann Durch solche ihrer Entwicklung verwehrt

Es ist selbstverständlich daß bei einer irgendwo stärkeren Knorpelschädigung auch das Synovialebene in Mitleidenschaft gezogen wird in Gestalt starker

Die qualitativen Störungen des Eiweißstoffwechsels und ihre Behandlung

Rotung und Schwellung die besonders an den Zotten zu dicken Wulsten führen können. Bei noch schwererer Affektion sind auch Sehnen und Bänder von Tophi befallen und schließlich auch die Gelenkkapsel selbst. Dadurch kommt es dann zu erheblichen Behinderungen der Funktion. Versteifung und schließlich zu bindeweibigen Ankylosen. Bei letzteren ist allerdings in erster Linie die Synovialis beteiligt die mit den usurierten Knochenoberflächen Verwachsungen eingeht um schließlich beide Gelenkflächen fibros miteinander verlietet. Auch die HERNERschen Knoten werden sehr selten obwohl ein Kenner solche typischen Zeichen angesehen und zwar wie schon erwähnt als chronisch verlaufenden atypischen Gicht zumal beim weiblichen Geschlechte. In Frankreich und englische Autoren finden sie vor allem bei mit Gicht Belasteten. Er findet sie wie auch spätere Untersucher vor allem L. WICK verhält nismäßig oft bei Gichtikern jenseits des 6 Lebensjahrzehntes. Ihr Auftreten gerade beim weiblichen Geschlechte in diesem Lebensalter hat WICK veranlaßt, namentlich ihre gichtische Natur abgelehnt. BROOSITTER nimmt einen vermittelnden Standpunkt ein indem er meint daß ebenso wie die Arthropathia deformans auch die Gicht zu solchen Knochenwucherungen Veranlassung geben könne. Dem Endzustand vermag man aber nicht mehr anzusehen welche Ursache primär den Anstoß gegeben hat.

Wenden wir uns von den artikulären pathologischen Befunden bei der Gicht zu den extraartikulären d. h. den Veränderungen bei der visceralen Gicht zu so fehlen hier wenn man von einzelnen Uratherden die fast in allen Organen beim Gichtiker gefunden werden absieht alle charakteristischen Züge.

Immerhin ist nach dem großen Material von GUDZENT die Sklerose und Atheromatose der Blutgefäße vor allem an den Nieren aber auch am Herzen ein so regelmäßiger Befund daß hier vielleicht doch ursachliche Beziehungen vorliegen wenn auch der makroskopische oder mikroskopische Befund dafür nichts Charakteristisches bietet. F. F. TRAUT u. Mitarb. fanden einmal Harnsäurekristalle in der Intima von Gefäßen und in organisierten Thromben. Es war der einzige Gichtfall unter 10036 Sektionen. Für die Nieren meint zwar BROOSITTER daß das starke Hervortreten entzündlicher Vorgänge die Gichtnieren ebenso wie die Nieren von den gewöhnlichen Schrumpfnieren unterscheidet doch wird dem von anderer Seite so von GUDZENT mit guten Gründen entschieden widersprochen.

### c) Die Stoffwespelathologie und Iathogenese der Gicht

Klinisch pathologische Anatomie und Chemie deuten übereinstimmend darauf hin daß bei der Gicht ein pathologisches Verhalten der Harnsäure vorliegt. Vor allem durch die neueren sehr mühsamen Untersuchungen besonders amerikanischer Autoren sind wir heute über den normalen Abbau der Nucleinsäuren den Muttersubstanzen der Harnsäure einigermaßen orientiert wenn auch gerade hinsichtlich des Abbaus der Purine und vor allem der Pyrimidine die aber für die Gicht weniger von Interesse sind noch große Lücken hinsichtlich unseres Wissens lassen.

Nichts spricht heute dafür daß der Abbau der Nucleinsäuren im Darm oder in den Geweben qualitativ ein anderer ist als in der Niere. So ist das Gichtproblem nach wie vor ein Harnsäureproblem. Stellen wir die meist wenn auch nicht immer

bestehende Hyperurikämie die aber auch nicht streng spezifisch für diese Krankheit ist in das Zentrum der Betrachtung so bestehen offenbar 3 Möglichkeiten 1 entweder wird die Harnsäure (U) in abnorm großen Mengen gebildet oder 2 sie wird vermindert ausgeschieden oder 3 sie wird in vermindertem Maße im Körper zerstört Sicher ist daß es zum mindesten zeitweise zu einer pathologischen Ablagerung der Säure und ihrer Salze an bestimmten Körperstellen kommt Sobald man dazu übergeht die Ablagerung der Harnsäure im gesamten Körper zu bestimmen beginnen aber schon die Schwierigkeiten und Divergenzen der Ansichten die zum großen Teile auf die enormen Schwierigkeiten kleine Mengen von Harnsäure in den Geweben mit Zuverlässigkeit nachzuweisen zurückzuführen sind

Wie schon oben angegeben wurde verhalten sich nach den Untersuchungen von GUDZENTU a deren methodische Zuverlässigkeit allerdings von manchen Seiten so von STEUDEL SCHITTENHELM u Mitarb angezweifelt ist die Organe hinsichtlich ihres Harnsäuregehaltes sehr verschieden Im ganzen geht man aber wohl nicht fehl wenn man annimmt daß der gesunde Gesamtorganismus (etwa 60 kg Gesamtgewicht) 1 bis 1 5 g Harnsäure enthält d h etwa 0 02 g auf 1000 g also 2 100000 Wie SCHITTENHELM u HARFUDER in sehr eindrucksvollen Beobachtungen in denen sie bei schwerkranken Todeskandidaten größere Mengen Harnsäure injizierten zeigten kann unter solchen besonderen Verhältnissen der Harnsäuregehalt des Körpers bis 9 43 g in die Höhe getrieben werden ohne daß es dabei zu Gichtanfällen gekommen wäre obwohl 3 63 g allein in Knochen und Knorpel steckten Es hat sich bisher keinerlei zwingender Beweis dafür erbringen lassen daß der Gesamtkörper des Gichtischen im allgemeinen we entlich mehr Harnsäure enthält als der des Normalen Wenn man für diese Befunde auch methodische Mängel zu verantwortlichen machen kann so bereitet diese Tatsache der Theorie einer vermehrten Bildung oder verminderten Ausscheidung der Harnsäure bei der Gicht größte Schwierigkeiten Trotzdem unterliegt es keinem Zweifel daß Anhaufungen zumindestens zeitweise beim Gichtiker vorhanden sind Am deutlichsten zeigt sich das beim purinfrei ernährten d h auf die endogene Harnsäureausscheidung beschränkten Gichtiker vor während und nach einem typischen akuten Anfall UMBER gibt dafür eine sehr charakteristische Kurve (Abb 75)

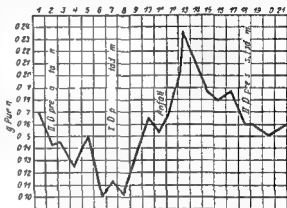


Abb 75 B h w k gen d d g u H rursure uafur r vor  
w hre d und ch l em k t 4 t U ( ach UMBER)

Die Kurve zeigt einen sehr charakteristischen Verlauf gekennzeichnet durch 2 sich verstärkende Senkungen sogenannte Depressionsstadien von UMBER als anaktische benannt vor dem Anfall dem unmittelbar hinterher eine Harnsäureflut folgt und durch ein postkrastisches Depressionsstadium

Schwankungen geringerer Art kommen auch außerhalb der Anfälle vor Nach den umfassenden Untersuchungen vor allem von BRÜSCH u SCHITTENHELM (Z) kann es keinem Zweifel unterliegen daß das Gesamtniveau der endogenen Harnsäureausscheidung auch wenn man Serien von Tagen untersucht beim

quantitativen Störungen des Eiweißstoffwechsels und ihre Behandlung  
 Gichtiker niedriger liegt als beim Normalen BRÜSCH u. SCHITTENHELM fanden bei ihren Kranken unternormal niedrige Werte (maximal 0,3 g/Tag) in 43% normal niedrige Zahlen (0,3—0,4 g/Tag) in 36% normal hohe Werte (0,4—0,6 g/Tag) in 21% übernormale Zahlen niemals. Für diese wohl nicht zu bestreitende Tatsache gibt es rein logisch nur 2 Erklärungen: Entweder wird oder daß die intermedie Gichtiker vermindert endogene Harnsäure gebildet wird oder daß die intermedie in normaler Weise gebildete Harnsäure nicht in genügender Menge ausgeschieden wird. Da die erstere Möglichkeit angesichts der nachgewiesenen Harnsäure anhäufung in einzelnen Geweben und im Blute ausgeschlossen werden kann dürfte kein Zweifel darüber bestehen daß die gichtische Niere eine Ausscheidungs schwache für Urate besitzt.  
 Um den Grad der Konzentrationsstörung genauer zu erfassen und in Beziehung zu analog angelegten Untersuchungen bei Nichtigichtikern zu setzen hat STEINWITZ die höchste Harnkonzentration mit der jeweiligen Blutkonzentration der Harn saure in folgender Tab. 110 verglichen

Tab. 110 Beziehungen zwischen Harnsäurekonzentration im Blut und Harn bei Gesunden Gichtikern und Nierenkranken (nach STEINWITZ)

	U im Blut mg	U im Harn		Harn konzentrat on Blut konzentrat on
		Hö chste Kon zent ration mg	Tages menge g	
Gicht und Niereninsuffizienz	8	48	0,3	8
Niereninsuffizienz	4,8	4	0,3,9	11
Blaunde Nierenaklerose	4,4	50	0,6,4	11
Echte Gicht	4,4	64	0,420	14
Atypische Gicht	4,2	66	0,537	16
Gesunde	3,1	69	0,534	23

Harnsäurekonzentration im Blut und Harn verhalten sich dabei gegensätzlich demgemäß resultieren sehr verschiedene Quotienten für die Konzentration Je hoher die Zahlen desto besser die Partialleistung der Niere. Wir sehen daher einen Wert von 23 für Gesunde von 14—16 für die unkomplizierte Gicht noch niedrigere Zahlen für nicht gichtische Nierenerkrankungen. Noch niedrigere Zahlen (3,4 bis Kombination von Gicht mit Niereninsuffizienz. Dieser Autor konnte sogar bei einem jugendlichen 7,9) erhielt THANNHUISER (2). Dieser Autor konnte sogar bei einem jugendlichen Gichtiker im Harn eine niedrigere Harnsäurekonzentration als im Blute feststellen. Aber auch das ist nichts Charakteristisches für die Gicht denn LICHTWITZ (2) sah das gleiche bei einer Niereninsuffizienz infolge doppelseitiger Hydronephrose. Niemals ist aber die Konzentrationsfähigkeit der Niere für Harnsäure ganz erloschen. Es ist auch nicht richtig daß bei Gichtikern die Harnsäurekonzentration im Harn bei einem Blutwerte von 4 mg % nie den Wert von 50 mg % über schreitet. Im akuten Anfall können gewaltige Anstiege erfolgen wofür LOEWEN HARDT sehr eindrucksvolle Zahlen gibt.

Neuerdings hat man versucht durch die sogenannte Clearance Methode von VAN SLYKE naheren Einblick in die Leistungsfähigkeit der Gichtkerniere zu gewinnen. Clearance wird am besten mit Enthürmungsvermögen übersetzt wenn diese Übersetzung wie LOFFLER u. KOLLER (2) ausführen auch nicht restlos befriedigt. VAN SLYKE versteht darunter die Anzahl Kubikzentimeter Blut bzw. Serum welche in der Zeiteinheit von 1 min infolge Durchstromens durch die Niere von der betreffenden Substanz völlig befreit wird.

Für d e Harnsaure des Normalen beträgt diese Menge nach BROCHNER MORTENSEN  $6\text{ cm}^3$  (5 l—9 als Grenzwerte) nach BERGLUND u FRISK  $9\text{ l—}11\text{ cm}^3$  nach COOMBS u Mitarb auch m Durch schnitt  $10\text{ (7 8—}15\text{ 9) cm}^3/\text{m n}$

LOFFLER u KOLLER (Z) geben für ihre Analysen  $8\text{ 8 cm}^3$  an

Nach BROCHNER MORTENSEN liegen d e Clearance Werte für d e Harnsaure bei G chtikern erheblich n edr ger und sind im  $^{94}$  Std Versuch starken Schwankungen unterworfen Nur morgens zwisch en 7 und 8 Uhr sind s e e n germaßen normal ( $5\text{—}6\text{ cm}^3/\text{min}$ ) über Tag sinken s n Schwankungen ab und gehen in den Nachtstunden auf Werte bis  $1\text{ cm}^3$  hinunter Das Inulin clearance hat einen we t höheren Wert als das U Clearance (COOMBS u Mitarb) Beim N chtgericht betragt es  $96\text{—}148\text{ cm}^3$  gegenüber  $7\text{—}1\text{ cm}^3$  für d e Harnsaure Daraus läßt sich d e Puck resorpt on für U in den Tubuli n  $88\text{—}93\%$  errechnen eine sehr hohe Zahl die nur von H O Glucose und einzelnen anorganischen Ionen überschritten wird Wichtig ist daß in einzelnen Fällen von G cht das U Clearance nach U Injektionen fast von gleicher Größe ist als n der Norm (BROCHNER MORTENSEN)

Wenn m somit auch keinem Zweifel unterliegt daß bei m N chtiker auch ohne N erenkomplikationen eine mehr oder eniger starke Störung der Partialfunktion der N ere hinsichtlich der U Ausscheidung vorliegt so kann es als Charakteristisches für d e G cht lediglich in dem Vorhandensein dieser partiellen Störung bei sonst ganz intakter Funktion erbl k w rden n ht aber n der Ausscheidungssache als solcher d e wie gerade d e angeführte Tabelle von STENZIG zeigt in starkerem Grade bei schweren N erenleiden ohne jede sichtliche Erscheinungen vorkommt Aus diesem Grunde muß m E auch jeder Versuch das komplizierte G chtproblem allein von der Seite der N eren aus zu lösen scheitern

Schon GARROD war geneigt n den N eren d e primäre Ursache zu erblicken doch nahm er e nechte nephrotische Erkrankung an Die Tatsache daß d e typischen Stoffwechselveränderungen der G cht auch bei sonst ganz intakten N eren vorkommen können und daß nur d e eine Partialfunktion gestört ist entzog d oser Hypothese den Boden

Später hat THANNHAUSER (Z u Z) d e Vorstellung entwickelt daß die G cht auf einer primären Konstitutionellen Organm nderwertigkeit der N ere hinsichtlich der Partialfunktion der Harnsaureausscheidung beruhe S e soll aber in den ersten Lebensdezenen n der Regel latent bleiben und erst manifest werden wenn im Laufe des Lebens e ne Überbelastung durch reichliche Zufuhr von Nucleoproteiden stattgefunden hat Er läßt dabei d e Frage offen ob der Sitz dabei d e N erenzelle selbst oder das übergeordnete innerv erende autonome Nervensystem ist LICHTWITZ (Z) der sich THANNHAUSER im ve entlichen ans bliebt mochte sogar das endokrine System u t e nbez ehen ohne h er im e nzelnen eine Entscheidung zu treffen Diese Anschauungen welche die G cht als e ne primäre N erenerkrankung auffassen und damit aus der L stede Stoffwechselerkrankungen streichen mochten sind bei anderen G chtforschern e BRÜSCH u SCHITTENHELM (Z) UMBER (Z) GUDZENT (Z) WINKOWSKI (Z) m E m t l e it auf großen Widerspruch gestoßen Auch alle ne ere Bearbeiter dieser hr lhet m HENCH (Z) LOFFLER u KOLLER (Z) BAUFER u KLENPERER (Z) u a lehnen diese Theorie ab S e bedeute e ne e n e t g Hervorhebung u f Überleertung einer gewiß w chtigen Teilstörung auf dem Gesamtg l e der m chtschen Anomalien Auf so einfache Weise st aber e ne so ungeheuer komplizierte Problem n cht zu lösen D e primäre N erentheorie wird oder der Frage der elektiven Schädigung m nzelner G ebe gerecht och vermag s e zu erklären warum n l alle N erekranken mit Schädigung der Harnsaureausscheidung und vermehrter U Ablagerung an den Ge len und d e Leukämiker mit ihrer Hyperurikämie G ht k e r sind oder werden

Das Unzureichende und Unbefriedigende der renalen Theorien hat immer wieder Veranlassung gegeben noch andere Deutungen zu suchen. Sie werden teils auf dem Gebiete des endogenen Nucleinsäureumsatzes teils in besonderen Elementarformen der Harnsäure selbst oder der von der Ablagerung besonders betroffenen Gewebe angenommen.

BRÜSCH u. SCUTTENVIELM (Z) führten die Harnsäureüberschwemmung des gichtischen Organismus auf eine verminderte Zerstörung dieses Nucleinsäureabbauproduktes zurück und sahen darin das Wesen der Gicht. Sie postulierten ein uricolytisches Ferment, das die im intermediären Purinstoffwechsel entstehende Harnsäure normalerweise z. T. abbaut, das aber im gichtischen Organismus fehlt oder in vermindelter Menge vorhanden ist. Tatsächlich läßt sich auch eine derartige Harnsäurezerstörung mit Umwandlung in Allantoin in Organbreien bzw. Extrakten der gewöhnlichen Versuchstiere nachweisen. Aber bei den Vögeln dalmatinischer Hunde anthropoiden Affen und insbesondere beim Menschen ist dieser Nachweis bisher nie geglückt, auch nicht BRÜSCH u. SCUTTENVIELM selbst. Sie stützten daher ihre Hypothese auf Fütterungsversuche mit Nucleinsäure und Purinbasen, in denen sie nur einen Teil der erwarteten Harnsäure wiederfanden und das Defizit durch Weiterzersehung der gebildeten Harnsäure evtl. zu Allantoin oder Harnstoff sich erklärten. Heute wissen wir aber mit Sicherheit, daß zum mindesten ein Teil dieser Defizite schon im Darm entsteht, teils durch mangelhafte Resorption, vor allem aber durch bakterielle Zersetzung. STEUDEL u. ELLINGHAUS haben in dieser Richtung besonders beweisungskraftige Versuche mitgeteilt, in denen sie zeigen konnten, daß die endogene Harnsäure gewaltig absinken kann, wenn garer Stuhl entleert werden. ABL hatte schon früher auf die Abhängigkeit der Harnsäureausscheidung von der sekretorischen und motorischen Darmtätigkeit hingewiesen. Um eine Allantoinbildung konnte es sich keineswegs handeln, da nach WIECZOWSKI schonen Untersuchungen der menschliche Harn gar kein endogenes Allantoin enthält und exogen gegebenes wieder quantitativ ausführt. Andererseits wird beim Gesunden subcutan injizierte Harnsäurelosung bis zu 99% wieder ausgeschieden, in den Fällen mit niedrigeren Ausbeuten sind wahrscheinlich Retentionen anzunehmen (BURLAN u. SCHUR, WIECZOWSKI u. a.). Das gleiche konnten später THIANHAUSER u. GUDZENT für intravenös bzw. intramuskulär injizierte Vorstufen der Harnsäure (die Nucleoside Adenosin und Guanin) dartun. Auch sie erschienen zu 75—100% als Harnsäure im Urin wieder, vereinzelt sogar mehr. Bei leichtkranken Gichtikern kann sich die Ausscheidung nach THIANHAUSER verzögern oder ganz ausbleiben. Die manchmal überschießende Harnsäureausscheidung kompliziert natürlich die Deutung solcher Versuche, da sie den Gedanken nahelegt, daß hier von den injizierten Substanzen besonders Peizwirkungen ausgehen. ROSENFELD (unter STEUDEL) fand nach Injektion von guanylsaurem Natrium beim Kaninchen eine Vermehrung der N-Ausscheidung, die er auf eine spezifisch dynamische Wirkung der Guanylsäure zurückführte. In analogen Versuchen beim Menschen von HEYDEKAMP ließ sich der gleiche Effekt der überschießenden Harnsäureausscheidung feststellen, dagegen keine Steigerung des Gaswechsels. Von einer echten dynamischen Wirkung im Sinne RUDYERS die stets in einer Oxydationssteigerung sich zu erkennen gibt, kann also mithin nicht die Rede sein, sondern nur — und das dürfte wohl die einfachste Erklärung sein — von einer dynamischen Wirkung auf den intermediären Nucleinstoffwechsel. Dabei ist zu bedenken, daß Nucleinsäuren und ihre Spaltprodukte selbst bei oraler Fütterung sehr differente Substanzen sind. I. ELLINGHAUS hat an meiner früheren Klinik die dynamische Wirkung der Nucleinsäuren untersucht und dabei nach der ersten Gabe meist eine normale oder sogar über normale Steigerung der Oxydationen gefunden, bei vermehrter Darreichung

dagegen langanhaltende Stoffwechselenkungen und fast wie Schockwirkungen ausfallen, obwohl deren charakteristische Erscheinungen (Temperatur und Blutdrucksenkungen) fehlten.

Erst recht kompliziert liegen die Dinge bei parenteraler Leberverleibung. Subcutane Injektionen von Nucleinsäure oder ihren Salzen rufen ausserprobenes Fieber manchmal verbunden mit Schüttelfrost und haben daher zeitweise als pyretische Mittel therapeutisch Verwendung gefunden (z. B. bei der Behandlung der Metalues). Die Pepturgen der Nucleoproteide und ihrer Abbauprodukte bringen somit eine große Unsicherheit in die Bewertung aller darter Fütterungs- und Injektionsversuche, so daß alle Schlüsfolgerungen mit einem gewissen Fragezeichen versehen werden müssen. Trotzdem muß man an der Tatsache festhalten, daß bisher noch kein beweisender Versuch dafür vorliegt, daß der menschliche Organismus den Purinkern zu sprengen vermag.

Tatsächlich haben auch BRUGSCH und HERMANN ihre Ansicht, daß die Harnsäure nicht das einzige Endprodukt des Nucleinsäurestoffwechsels sei, reviert nur SCHITTNYHELMEHLETS noch aufrecht und führte die negativen Befunde hauptsächlich des Vorhandenseins eines urcolytischen Fermentes auf die Schwierigkeiten seines Nachweises zurück. Später sind FOLIN u. MITARB. nochmal für die Existenz eines urcolytischen Fermentes eingetreten. Während UBERWIEG u. VSEKULA wieder einmal erwähnt parenteral vor allem intravenös zugeführte Harnsäure quantitativ oder fast quantitativ im Harn wiederzufinden, gelang das FOLIN u. MITARB. nur hinsichtlich 30—40%. Daraus folgerte FOLIN, daß die Harnsäure doch im menschlichen Organismus abgebaut werden kann und zwar nimmt er an, daß das im Blut geschehe. Auch BRIEN u. ZUCKER fanden im Blut eine Urkol, die beim Gichtkranke merkwürdig sein soll.

LOFFLER u. KOLLER haben diese Versuche bei mehreren Gichtkranke mit intravenösen Injektionen von 1—1,5 g Harnsäure und oral mit 20—400 g Thymus nachgeprüft und sind dabei zu gleichen Ergebnissen wie FOLIN gekommen. Dabei steigt die Konzentration von Urin im Harn bei 100 mg % Trotz der Hyperurikämie von 11 auf 7 mm / in der Höhe ging kam es in keinem Falle zu einem Anfall, was als Nebenbefund beachtenswert ist. In diesen erneuten Versuchen die außerdem älteren ebenso einwandfrei widersprechen die Existenz einer Urcolase beim Menschen erwiesen. Durchaus nicht auch LOFFLER u. KOLLER zeigen nicht diesen Schluss. Selbst FOLINS eigene Versuche sprechen dagegen, wie schon LICHTWITZ u. CZWITZER gezeigt haben. Während bei Hunden eine intravenöse Zufuhr die Bluturinsäure nach starkem Anstieg schon nach wenigen Minuten wieder absinkt, bleiben beim Menschen die Werte nach kurzem Abnehmen lange übernormal hoch. Wo bleibt nun die zu acht nicht im Harn wiederzufindene Harnsäure? Wo tritt der anscheinende Harnsäureschwund in solchen Versuchen zu erklären? Bei den Schlussfolgerungen der endogenen Harnsäure als Versuchsbasis genommen wurde, ist es fast unmöglich kleine Mengen verzögert ausgeschütteter Harnsäure an den Nachtagen mit Sicherheit zu fassen. Außerdem kommt LUCKE (Lit. bei Z.) nachweisen, daß schon normaler Harnsäuregehalt im Speichel Magensaft, Galle, Pankreassekret, Nierensaft, Harnsäure 10—15% der Urinsäure beträgt. Bei bestimmten Bedingungen der Prozentsatz, wahrscheinlich viel höher sein, als die eine Untersuchung der Darmmischung in Erwägung gezogen werden, wobei entsprechende Mengen nicht notwendig im Stuhl wiederzufinden werden. Sehr wichtig für die Frage der Urcolase sind die Untersuchungen von GREY-BENDICK u. MITARB. So schwankt die tägliche Urinsäuremenge zwischen 1,5—3 mg beim Menschen und fällt nur 0,5 mg im Harn wieder. Der Rest vielmehr zu Boden.



aufgebaut wurde aber die gleiche Menge intravenös injiziert so erschien am 95% im Harn wieder Eine Uricolose war also anzuschließen

Es besteht nun eine große Diskrepanz zwischen Ansichten von THANHAUSER (Lit bei CHROMETZKA) THANHAUSER nimmt an daß die Purine in den oberen Darmabschnitten nur unvollständig resorbiert werden und daher in den unteren der bakteriellen Zersetzung bis zu den Endprodukten durch Bakterientätigkeit anheimfallen Demgegenüber vertritt SCHITTEVHELM auf Grund der Untersuchungen des Gesamtstoffwechsels und des Kotes auf die hier nicht näher eingegangen werden kann die Ansicht daß es eine *Bakteriopurinolyse* nicht gibt Spätere Untersuchungen von ROBERTSON HICKES u VLASTOV sprechen bis zu einem gewissen Grade in dem gleichen Sinne Sie verfolgten nach Fütterung von 15 g Nucleinsäure die Phosphorsäureausscheidung aus dem Zerfall dieser Substanzen im Harn und fanden sie sehr rasch zu 85—98% wieder während nur ein kleiner Teil der dazugehörigen Purine als Harnsäure ausgeschieden wurde Hinsichtlich des Schicksals der abgespaltenen Purine im übrigen kann aus solchen Versuchen natürlich nichts geschlossen werden so daß die Frage der Purinolyse im Darm nach wie vor offen bleibt

Die Annahme von BRUGSCH u ROTHER daß Harnsäure in größeren Mengen durch die Galle in den Darm ausgeschieden und dort bakteriell zersetzt wird hat sich nicht bestätigen lassen Von den 30 g  $\bar{U}$  die SCHITTEVHELM u HARPFER injizierten fanden sich bei sofortiger postmortaler Untersuchung nur minimale Mengen in Niere und Leber wieder wobei allerdings zu bedenken ist daß  $\bar{U}$  Analysen in Organen recht schwierig und mit großen Fehlerquellen behaftet sind Auf andere Stoffe die bei einem  $\bar{U}$  Abbau der Harnsäure entstehen konnten wie Allantoin Harnstoff oder die Zwischenprodukte die BILTZ u SCHAUDER u a [Lit bei CHROMETZKA (Z)] bei der  $\bar{U}$  Oxydation mit Säuren im Peagenglas fanden wurde nicht gefahndet Allantoin als Zwischenprodukt zu weiterem Abbau kommt wohl kaum in Betracht da injiziertes Allantoin von SCHITTEVHELM u WARNAK zu 95—103% von WIECHOWSKI zu 15—60% von CHROMETZKA u SCHNORR zu 50% im Harn wiedergefunden wurden Der Harnsäureschwund in den genannten Versuchen bleibt also wie so viele Probleme des Nucleinsäurestoffwechsels vorläufig ungeklärt Aus den letzten 13 Jahrzehnten liegen einige neuere Versuche vor die hier weiterführen konnten Zu erwähnen ist dabei vor allem die wichtige Untersuchung von J B WYOMARDEY u DE WITT STETTENJR die beim intravenösen Injektionen von 1 g mit  $\Delta^{14}$  markierter Harnsäure 64 7% im Harn 17 1% als Harnstoff und 0 8% als Ammoniak wiederfanden

Angesichts der auf S 914 zitierten Untersuchungen muß man daran festhalten daß ein Harnsäuredefizit überhaupt nicht allgemein anerkannt wird und daß im allgemeinen die Untersuchungen die das injizierte Material quantitativ oder annähernd quantitativ wiederfinden in E die größere Überzeugungskraft haben als solche die nur Teile davon wiedergewinnen Angesichts dieser ganzen sehr komplizierten Sachlage kann in E keine Rede davon sein daß die Existenz eines sehr komplizierten Ferments beim Menschen bewiesen oder auch nur wahrscheinlich gemacht worden wäre Darin herrscht in allen neueren Darstellungen der Gicht Einigkeit

Untersuchungen von ABDEHALDEY u BRADZE über die Beziehungen zwischen Purin und Kreatinstoffwechsel haben von einer ganz anderen Seite her den physiologischen und pathologischen intermediären Stoffwechsel der Nucleinsäure beleuchtet Sie fanden nach Zusatz von Nucleinsäure und Purinbasen (Adenin Guinin) zu Muskel Leber und Milzbrei eine erhebliche Steigerung des Kreatin bzw Kreatininhalt Daselbe gilt für Histidin Hydantoin und N Methylhydantoin während Harnsäure und Uracil sich als unwirksam erwiesen Die gleiche

Vermehrung der Kreatin bzw. der Kreatinmausscheidung, ließ sich nicht Fütterung von Tauben und Hunden mit Nucleinsäuren und Histidin feststellen. Auch beim Menschen steigert reichliche Purinzufuhr nach ZWARENSTEIN nicht nur die Harnsäure sondern auch die Gesamtkreatinurscheidung. Alle diese Befunde haben ABDELALDEY den Gedanken nahegelegt, daß ein gewisser Anteil der Purinbasen normalerweise auf bisher noch unbekannten Bahnen zu Kreatin bzw. Kreatinin abgebaut wird während der Hauptteil den Weg zu der nicht weiter aufzuklären Harnsäure einschlägt. Sollten diese Versuche die im Gegensatz zu Befunden von STREBEL u. FREISE mit intravenöser Darreichung von nucleinsäurem Natrium beim Hunde stehen und ihre Deutung, auch bestätigen lassen, so legen sie den auch von ABDELALDEY bereits hypothetisch geäußerten Gedanken nahe, ob nicht nach der Seite des intermediären Stoffwechsels die Gicht dadurch entsteht oder zum mindesten in ihrer Entstehung sehr wesentlich begünstigt wird, daß im gleichartigen Organismus der Abbau der Nucleine in viel größerem Umfang als in der Norm den Weg zur Harnsäure zu umgehen, sich veranlaßt wird, daß im gleich orientierten ABDELALDEY u. BODAZZ haben in dieser Richtung auch bereits einige erhebliche Versuche angestellt, die ergeben, daß Harn und Blut von Gichtkern 8 mg % (0,3—1,2 g im Liter + 2 mg % im Blut gegenüber 0,9—2,0 g bzw. 1 mg % im Normalen) gegen ABDELALDEY's Hypothese sprechen die 5 677 erwähnten Isotopenuntersuchungen von BARNES u. SCHWEDMER die keine Beziehungen zwischen Kreatin und Purinstoffwechsel beim gesunden und gichtischen Menschen durch CHROMETZ (2) ergeben keine eindeutige Antwort, so daß es um diese Theorie heute still geworden ist.

Schließlich sei noch eine neue Stoffwechseltheorie von KÄSTNER u. SCHNEIDER erwähnt. Sie sehen das Wesen des gichtischen Stoffwechsels in einem gesteigerten Abbau der Nucleinsäuren und dadurch bedingter vermehrter Produktion. Sie stützen sich dabei auf eine von ihnen im Gegensatz zu THALMANNES gefundene Vermehrung der Nucleotide und des anorganischen Phosphors im Blut. Diese Erhöhung, die auf vermehrten Nucleotidabbau hiezu führen wird, war in Verbindung mit vermindelter Ausscheidung schon von anderen Autoren gefunden worden.

Der gesteigerte Nucleotidgehalt des Blutserums bei gleichzeitig vermehrter Zersetzung wurde bedeuten, daß im gichtischen Organismus der endogene Nucleotidsatz erheblich gesteigert ist. Das aber ist sehr unwahrscheinlich und widerspricht vielen Beobachtungen. Die Folge wäre eine vermehrte Bildung, die sich nicht nur in einer Hyperurikämie äußern, sondern auch in einer Vermehrung der Harnsäure.

Die erste besteht meist aus einer vermehrten Bildung von Harnsäure, die auch im Kohlenhydratstoffwechsel eine große Rolle spielt. Die Hauptteil der Nucleotide im Blut und Geweben ist die Adenosintriphosphorsäure, die auch im Kohlenhydratstoffwechsel eine große Rolle spielt. Die Phosphorylierungsorganen zielt normalerweise nur auf ein kleines Teil und zwar hydrolytisch abgebaut nur ein sehr kleiner Teil zu einem kleinen Teil und zwar hydrolytisch abgebaut nur ein sehr kleiner Teil zu einem kleinen Teil.

Die zweite besteht in der Vermehrung der Harnsäure, die auch im Kohlenhydratstoffwechsel eine große Rolle spielt. Die Hauptteil der Nucleotide im Blut und Geweben ist die Adenosintriphosphorsäure, die auch im Kohlenhydratstoffwechsel eine große Rolle spielt. Die Phosphorylierungsorganen zielt normalerweise nur auf ein kleines Teil und zwar hydrolytisch abgebaut nur ein sehr kleiner Teil zu einem kleinen Teil.

Die dritte besteht in der Vermehrung der Harnsäure, die auch im Kohlenhydratstoffwechsel eine große Rolle spielt. Die Hauptteil der Nucleotide im Blut und Geweben ist die Adenosintriphosphorsäure, die auch im Kohlenhydratstoffwechsel eine große Rolle spielt. Die Phosphorylierungsorganen zielt normalerweise nur auf ein kleines Teil und zwar hydrolytisch abgebaut nur ein sehr kleiner Teil zu einem kleinen Teil.

Die vierte besteht in der Vermehrung der Harnsäure, die auch im Kohlenhydratstoffwechsel eine große Rolle spielt. Die Hauptteil der Nucleotide im Blut und Geweben ist die Adenosintriphosphorsäure, die auch im Kohlenhydratstoffwechsel eine große Rolle spielt. Die Phosphorylierungsorganen zielt normalerweise nur auf ein kleines Teil und zwar hydrolytisch abgebaut nur ein sehr kleiner Teil zu einem kleinen Teil.

Die fünfte besteht in der Vermehrung der Harnsäure, die auch im Kohlenhydratstoffwechsel eine große Rolle spielt. Die Hauptteil der Nucleotide im Blut und Geweben ist die Adenosintriphosphorsäure, die auch im Kohlenhydratstoffwechsel eine große Rolle spielt. Die Phosphorylierungsorganen zielt normalerweise nur auf ein kleines Teil und zwar hydrolytisch abgebaut nur ein sehr kleiner Teil zu einem kleinen Teil.

Die sechste besteht in der Vermehrung der Harnsäure, die auch im Kohlenhydratstoffwechsel eine große Rolle spielt. Die Hauptteil der Nucleotide im Blut und Geweben ist die Adenosintriphosphorsäure, die auch im Kohlenhydratstoffwechsel eine große Rolle spielt. Die Phosphorylierungsorganen zielt normalerweise nur auf ein kleines Teil und zwar hydrolytisch abgebaut nur ein sehr kleiner Teil zu einem kleinen Teil.

Die siebte besteht in der Vermehrung der Harnsäure, die auch im Kohlenhydratstoffwechsel eine große Rolle spielt. Die Hauptteil der Nucleotide im Blut und Geweben ist die Adenosintriphosphorsäure, die auch im Kohlenhydratstoffwechsel eine große Rolle spielt. Die Phosphorylierungsorganen zielt normalerweise nur auf ein kleines Teil und zwar hydrolytisch abgebaut nur ein sehr kleiner Teil zu einem kleinen Teil.

Die achte besteht in der Vermehrung der Harnsäure, die auch im Kohlenhydratstoffwechsel eine große Rolle spielt. Die Hauptteil der Nucleotide im Blut und Geweben ist die Adenosintriphosphorsäure, die auch im Kohlenhydratstoffwechsel eine große Rolle spielt. Die Phosphorylierungsorganen zielt normalerweise nur auf ein kleines Teil und zwar hydrolytisch abgebaut nur ein sehr kleiner Teil zu einem kleinen Teil.

Die neunte besteht in der Vermehrung der Harnsäure, die auch im Kohlenhydratstoffwechsel eine große Rolle spielt. Die Hauptteil der Nucleotide im Blut und Geweben ist die Adenosintriphosphorsäure, die auch im Kohlenhydratstoffwechsel eine große Rolle spielt. Die Phosphorylierungsorganen zielt normalerweise nur auf ein kleines Teil und zwar hydrolytisch abgebaut nur ein sehr kleiner Teil zu einem kleinen Teil.

Die zehnte besteht in der Vermehrung der Harnsäure, die auch im Kohlenhydratstoffwechsel eine große Rolle spielt. Die Hauptteil der Nucleotide im Blut und Geweben ist die Adenosintriphosphorsäure, die auch im Kohlenhydratstoffwechsel eine große Rolle spielt. Die Phosphorylierungsorganen zielt normalerweise nur auf ein kleines Teil und zwar hydrolytisch abgebaut nur ein sehr kleiner Teil zu einem kleinen Teil.

aufgebaut. Wurde aber die gleiche Menge intravenös injiziert, so erschien sie zu 95% im Harn wieder. Eine Uricolyse war also auszuschließen.

Es besteht nun eine große Discrepanz zwischen Ansichten von THANHAUSER und seiner Schule (Z u Z) einerseits und SCHITTENHELM u Mitarb. andererseits (Lit. bei CHROMETZKA). THANHAUSER nimmt an, daß die Purine in den oberen Darmabschnitten nur unvollständig resorbiert werden und daher in den unteren der bakteriellen Zersetzung bis zu den Endprodukten durch Bakterientätigkeit anheimfallen. Demgegenüber vertritt SCHITTENHELM auf Grund der Untersuchungen des Gesamtstoffwechsels und des Harnes auf die hier nicht näher eingegangen werden kann die Ansicht, daß es eine *Bakteriopurinolyse* nicht gibt. Spätere Untersuchungen von POBERTSON, HICKS u. MARSTON sprechen bis zu einem gewissen Grade in dem gleichen Sinne. Sie verfolgten nach Fütterung von 15 g Nucleinsäure die Phosphorsäureausscheidung aus dem Zerfall dieser Substanzen im Harn und fanden sie sehr rasch zu 85–98%, wieder während nur ein kleiner Teil der dazugehörigen Purine als Harnsäure ausgeschieden wurde. Hinsichtlich des Schicksals der abgespaltenen Purine im übrigen kann aus solchen Versuchen natürlich nichts geschlossen werden, so daß die Frage der Puriolyse im Darm nach wie vor offen bleibt.

Die Annahme von BRUGSCH u. POTTER, daß Harnsäure in größeren Mengen durch die Galle in den Darm ausgeschieden und dort bakteriell zersetzt wird, hat sich nicht bestätigen lassen. Von den 36 g  $\bar{U}$  die SCHITTENHELM u. HARPUDER injizierten, fanden sich bei sofortiger postmortaler Untersuchung nur minimale Mengen in Niere und Leber wieder, wobei allerdings zu bedenken ist, daß  $\bar{U}$ -Analysen in Organen recht schwierig und mit großen Fehlerquellen behaftet sind. Auf andere Stoffe, die bei einem evtl. Abbau der Harnsäure entstehen könnten wie Allantoin, Harnstoff oder die Zwischenprodukte, die BILTZ u. SCHAUDEK u. a. [Lit. bei CHROMETZKA (Z)] bei der  $\bar{U}$ -Oxydation mit Säuren im Reagenzglas fanden, wurde nicht gefahndet. Allantoin als Zwischenprodukt zu weiterem Abbau kommt wohl kaum in Betracht, da injiziertes Allantoin von SCHITTENHELM u. WERNAT zu 0–103% von WIECHOWSKI zu 15–65% von CHROMETZKA u. SCHNORE zu 50% im Harn wiedergefunden wurden. Der Harnsäureschwund in den genannten Versuchen bleibt also wie so viele Probleme des Nucleinsäurestoffwechsels vorläufig ungeklärt. Aus den letzten 1½ Jahrzehnten liegen einige neuere Versuche vor, die hier weiterführen konnten. Zu erwähnen ist dabei vor allem die wichtige Untersuchung von J. B. WYNGARDE u. DE WITT STETTIN jr. über intravenöse Injektionen von 1 g mit  $N^{15}$  markierter Harnsäure: 64,7% im Harn, 17,1% als Harnstoff und 0,8% als Ammoniak wiederfanden.

Angesichts der auf S. 914 zitierten Untersuchungen muß man daran festhalten, daß ein Harnsäuredreht überhaupt nicht allgemein anerkannt wird und daß im allgemeinen die Untersuchungen, die das injizierte Material quantitativ oder annähernd quantitativ wiederfinden in E die größere Überzeugungskraft haben als solche, die nur Teile davon wieder gewinnen. Angesichts dieser ganzen sehr komplizierten Sachlage kann in E keine Rede davon sein, daß die Existenz eines urolytischen Ferments beim Menschen bewiesen oder auch nur wahrscheinlich gemacht worden wäre. Darin herrschen in allen neueren Darstellungen der Gicht Einigkeit.

Untersuchungen von ABDERHALDEN u. BUADZE über die Beziehungen zwischen Purin- und Kreatinstoffwechsel haben von einer ganz anderen Seite her den physiologischen und pathologischen intermediären Stoffwechsel der Nucleinsäure beleuchtet. Sie fanden nach Zusatz von Nucleinsäure und Purinbasen (Ad. und Guanin) zu Muskel, Leber und Milzbrei eine erhebliche Steigerung des Kreatin- bzw. Kreatininhalt. Dasselbe gilt für Histidin, Hydantoin und N-Methylhydantoin, während Harnsäure und Uracil sich als unwirksam erwiesen. Die gleiche

Vermehrung der Kreatin bzw. der Kreatininausscheidung ließ sich nach Fütterung von Tieren und Menschen mit Nucleinsäuren und Histidin feststellen. Auch beim Menschen steigert reichliche Purinzufuhr nach ZWABENSTEIN nicht nur die Harnsäure sondern auch die Gesamtkreatininausscheidung. Alle diese Befunde haben ABDEKHALDE den Gedanken nahegelegt, daß ein gewisser Anteil der Purinbasen normalerweise auf bisher noch unbekannten Bahnen zu Kreatin bzw. Kreatinin abgebaut wird während der Hauptteil den Weg zu der nicht weiter aufspaltbaren Harnsäure einschlägt. Sollten diese Versuche die im Gegensatz zu Befunden von STEUDER u. FREISCH und ihre Deutung sich bestätigen lassen, so legen sie den auch beim Hunde stehen und intravenöse Darreichung von nucleinsäurem Natrium nach ABDEKHALDE bereits hypothetisch leäußerten Gedanken nahe, ob nicht nach der Seite des intermediären Stoffwechsels die Gicht dadurch entsteht oder zum mindesten in ihrer Entstehung sehr wesentlich begünstigt wird, daß im gichtischen Organismus der Abbau der Nucleins in viel größerem Umfange als in der Norm den Weg zur Harnsäure zu ungunsten der Kreatinbildung geht. Damit wäre der Charakter der Gicht als einer echten Stoffwechselkrankheit natürlich orientierende Versuche angestellt, die ergeben, daß Harn und Blut von Gichtikern erheblich weniger Kreatin bzw. Kreatinin enthalten als die gleichen Flüssigkeiten von Normalen (0,3—1,2 g im Urin 4,2 mg % im Blut gegenüber 0,8—2,6 g bzw. mg %). Gegen ABDEKHALDES Hypothese sprechen die S. 877 erwähnten Isotopenuntersuchungen von BARTES u. SCHROEDER, die keine Beziehungen zwischen Kreatin und Purinstoffwechsel fanden. Nachprüfungen der ABDEKHALDESchen Versuche und Anschauungen beim gesunden und gichtischen Menschen durch CHROVETZKA (Z) ergeben keine eindeutige Antwort, so daß es um diese Theorie heute still geworden ist.

Schließlich sei noch eine neue Stoffwechseltheorie von KATINAT u. SCHIRRING erwähnt, die schon das Wesen des gichtischen Stoffwechsels in einem gesteigerten Abbau der Nucleinsäuren und dadurch bedingter vermehrter U-Produktion Stützen sich dabei auf eine von ihnen im Gegensatz zu THANNHAUSER gefundene Vermehrung der Nucleotide und des anorganischen Phosphors im Blut. Diese Erhöhung der auf vermehrten Nucleotidabbau bezogen wird war in Verbindung mit verminderter P-Ausscheidung schon von anderen Autoren gefunden worden. Der gesteigerte Nucleotidgehalt des Gichtikerblutes bei gleichzeitig vermehrter Zersetzung wurde bedeuten, daß im gichtischen Organismus der endogene Nucleotidsatz erheblich gesteigert ist. Das aber ist sehr unwahrscheinlich und widerspricht vielen Beobachtungen. Die Folge wäre eine vermehrte U-Bildung, so sich nicht nur in einer Hyperurikämie sondern auch in einer vermehrten Ausscheidung von U äußern mußte. Die erste besteht meist aber für die letztere liegt in der Regel kein Anhalt vor. SCHMITZHELM sieht in den Ergebnissen von KATINAT u. SCHIRRING eine wertvolle Stütze und Ergänzung seiner eigenen Theorie. Der Hauptteil der Nucleotide in Blut und Harnsäure wird bei der Phosphorylierung, die auch im Kohlenhydratstoffwechsel eine große Rolle bei den Phosphorylierungen spielt, normalerweise abgebaut wird, so nur zu einem kleinen Teil und zwar hydrolytisch abgebaut. Nur ein sehr kleiner Teil zu U oxydiert. KATINAT u. SCHIRRING nehmen nun an, daß bei der Gicht der Weg zur U in einem gegenüber der Norm erheblich vermehrten Maße beschritten wird. Fines Stütze ihrer Ansicht sehen sie in der von manchen Seiten beobachteten günstigen Wirkung des Vitamins B<sub>12</sub> bzw. der Cobalaminose I der Ineritripyrophosphorsäure die bei der Reaktivierung der Adenotriphosphorsäure wesentlich beteiligt ist. Auch berberähnliche Symptome (neuritische und kardiale) bei der Gicht werden in die er Richtung gedeutet. Vorläufig ist das nur eine Arbeitshypothese.

aufgebaut. Wurde aber die gleiche Menge intravenös injiziert, so erschien sie zu 35% im Harn wieder. Eine Uricolyse war also anzuschließen.

Es besteht nun eine große Diskrepanz zwischen Ansichten von THA. HATSER und seiner Schule (Z u Z) einerseits und SCHITTENHELM u Mitarb. andererseits (Lit. bei CHROMETZKA). THANNHAUSER nimmt an, daß die Purine in den oberen Darmabschnitten nur unvollständig resorbiert werden und daher in den unteren der bakteriellen Zersetzung bis zu den Endprodukten durch Bakterientätigkeit anheimfallen. Demgegenüber vertritt SCHITTENHELM auf Grund der Untersuchungen des Gesamtstoffwechsels und des Kotes auf die hier nicht näher eingegangen werden kann die Ansicht, daß es eine *Bakteriopurinolyse* nicht gibt. Spätere Untersuchungen von ROBERTSON, HICKS u. MAPSTON sprechen bis zu einem gewissen Grade in dem gleichen Sinne. Sie verfolgten nach Fütterung von 15 g Nucleinsäure die Phosphorsäureausscheidung aus dem Zerfall dieser Substanzen im Harn und fanden sie sehr rasch zu 85—98% wieder, während nur ein kleiner Teil der dazugehörigen Purine als Harnsäure ausgeschieden wurde. Hinsichtlich des Schicksals der abgespaltenen Purine im übrigen kann aus solchen Versuchen natürlich nichts geschlossen werden, so daß die Frage der Purinolyse im Darm nach wie vor offen bleibt.

Die Annahme von BRÜSCH u. ROTHEN, daß Harnsäure in größeren Mengen durch die Galle in den Darm ausgeschieden und dort bakteriell zersetzt wird, hat sich nicht bestätigen lassen. Von den 36 U die SCHITTENHELM u. HARTFUDER injizierten, fanden sich bei sofortiger postmortaler Untersuchung nur minimale Mengen in Niere und Leber wieder, wobei allerdings zu bedenken ist, daß U Analysen in Organen recht schwierig und mit großen Fehlerquellen behaftet sind. Auf andere Stoffe, die bei einem evtl. Abbau der Harnsäure entstehen könnten, wie Allantoin, Harnstoff oder die Zwischenprodukte, die BILTZ u. SCHAUDER u. a. [Lit. bei CHROMETZKA (Z)] bei der U Oxydation mit Säuren im Reagensglas fanden, wurde nicht gefahndet. Allantoin als Zwischenprodukt zu weiterem Abbau kommt wohl kaum in Betracht, da injiziertes Allantoin von SCHITTENHELM u. WARBAT zu 95—103%, von WIECHOWSKI zu 15—65%, von CHROMETZKA u. SCHNORR zu 50% im Harn wiedergefunden wurden. Der Harnsäureschwund in den genannten Versuchen bleibt also wie so viele Probleme des Nucleinsäurestoffwechsels vorläufig ungeklärt. Aus den letzten 1½ Jahrzehnten liegen einige neuere Versuche vor, die hier weiterführen konnten. Zu erwähnen ist dabei vor allem die wichtige Untersuchung von J. B. WYNGAARDEN u. DE WITT STETTIN, die bei intravenösen Injektionen von 1 g mit N<sup>15</sup> markierter Harnsäure 64,7% im Harn, 17,1% als Harnstoff und 0,8% als Ammoniak wiederfanden.

Angesichts der auf S. 914 zitierten Untersuchungen muß man daran festhalten, daß ein Harnsäuredefizit überhaupt nicht allgemein anerkannt wird und daß im allgemeinen die Untersuchungen, die das injizierte Material quantitativ oder annähernd quantitativ wiederfinden, in F die größere Überzeugungskraft haben, als solche, die nur Teile davon wiedererwinnen. Angesichts dieser ganzen sehr komplizierten Sachlage kann in E keine Rededavon sein, daß die Existenz eines anaeroben colytischen Ferments beim Menschen bewiesen oder auch nur wahrscheinlich gemacht worden wäre. Darin herrscht in allen neueren Darstellungen der Gicht Einigkeit.

Untersuchungen von ABDERHALDEN u. BUONZE über die Beziehungen zwischen Purin und Kreatinstoffwechsel haben von einer ganz anderen Seite her den physiologischen und pathologischen intermediären Stoffwechsel der Nucleinsäure beleuchtet. Sie fanden nach Zusatz von Nucleinsäure und Purinbasen (Adenin, Guanin) zu Muskel, Leber und Milz bei einer erheblichen Steigerung des Kreatin- bzw. Kreatinidgehaltes. Dasselbe gilt für Histidin, Hydantoin und N-Methylhydantoin, während Harnsäure und Uracil sich als unwirksam erwiesen. Die gleiche

BORNSTEIN und GRIESBACH haben eine gebundene Form der Harnsäure im Blut angenommen in dem Sinne daß die Harnsäure analog dem Zucker mit den üblichen Bestimmungsmethoden nicht in vollem Umfange erfaßt wird

Aber alle derartigen Angaben über besondere Bindungen der Harnsäure im Blut sei es bei Normalen sei es bei Gichtikern haben der Kritik nicht standhalten können Wir müssen anscheinend auch heute noch daran festhalten daß die Harnsäure im Blut als freies Mononatriumurat kreist (GUDZENT) d. h. in derselben Form in der sie in den Tophi zur Ablagerung kommt SCHADE hat in sehr interessanten kolloidchemischen Untersuchungen den Nachweis zu führen gesucht daß die Harnsäure im Blute in kolloidaler Form kreise Schon HIS und PAUL sowie GUDZENT hatten gezeigt daß man unter besonderen Bedingungen übersättigte Lösungen von Harnsäure und deren Salzen erhalten kann SCHADE konnte im Reagensglas dartun daß ehe es zu einem kristallinischen Ausfall der Säure bzw. ihrer Salze kommt die Zwischenstufe einer relativ stabilen gallertartigen Kolloidform durchlaufen wird Durch kolloidstabilisierende Stoffe wie Serumweißkörper Harnstoff Glykogen Nucleinsäuren usw. kann dieser Kolloidzustand festgehalten und der kristallinische Ausfall verhindert werden So interessant solche Reagensglasversuche auch sind so vermögen sie für die besonders komplizierten Verhältnisse des Körpers doch nichts auszusagen da die grobdisperse Phase erst in 1/10igen Lösungen eintritt die niemals im Körper vorkommen Daher wird auch von den meisten Forschern die Übertragung der wichtigen SCHADEschen Befunde auf den Menschen abgelehnt ebenso wie alle daraus ableitbaren Hypothesen über das Wesen der Gicht

Da auch dieser Weg über besondere physikalische oder chemische Zustandsveränderungen der Harnsäure der Lösung des Gichtproblems näher zu kommen sich nicht als aussichtsreich erwiesen hat ist von einzelnen Gichtforschern eine besondere Beschaffenheit des von den Harnsäureablagerungen befallenen Gewebes (Gelenke und ihre Anhangs) angenommen worden Der Gedanke einer besonderen Affinität der Harnsäure vor allem zum Knorpel ist seit GAERD von fast allen Klinikern der Gicht ausgesprochen worden Auch in seiner letzten Darstellung hat das MIKROWSKI wieder scharf betont Dabei handelt es sich zunächst nur um die Feststellung einer klinisch gesicherten Tatsache GUDZENT (Z) hat sie zum Ausgangspunkt einer besonderen Theorie gemacht und den Ausdruck *Urathistochie* geprägt worunter er eine pathologische Neigung gewisser Gewebe des Gichtikers die Harnsäure und ihre Salze zurückzuhalten versteht Sein entscheidender Versuch war folgender Injiziert man 1 g kristallinisches Mononatrium in bestimmter Lösung intravenös so erscheinen in den ersten Stunden 30% im Urin 70% sind aber zunächst aus dem Blut verschwunden müssen also zunächst ins Gewebe abgewandert sein und werden dann allmählich im Laufe einiger Tage von ihm wieder abgegeben so daß erst nach 3—4 Tagen 80—100% der Zufuhr wieder ausgeschieden ist In der gleichen Versuchsanordnung beim Gichtiker findet diese sekundäre Abgabe der verschwundenen Harnsäure gar nicht oder jedenfalls in erheblich vermindertem Maße statt Daß es sich dabei nicht um eine Nierenschädigung etwa im Sinne THANNHAUSERS (Z) handelt schließt GUDZENT aus dem Fehlen eines sekundären Anstiegs der Blutharnsäure wie er beim Gesunden parallel mit der Nachausscheidung regelmäßig resultiert Übereinstimmend mit diesen Befunden sah BECKMANN während eines Gichtanfalles bei einem Kranken mit Amyloid Schrumpfnieren die Konzentration der Harnsäure im Ödem erheblich höher ansteigen als im Blute Mit dem postkritischen Anstieg der Harnsäure im Blut entleerte sich die Gewebsharnsäure wieder ins Blut und aus diesem in den Urin Auch die vergleichenden Untersuchungen der Harnsäure im Blut und in der Gelenkflüssigkeit von BAAS lassen erkennen daß beim

die durch weitere Untersuchungen geprüft und bestätigt werden muß (Nah darüber bei STEFF KURVAU SCHRODER Die Vitamine und ihre klinische Anwendung 7 Aufl S 145 (1952))

Einen großen Fortschritt in der Pathophysiologie der Gicht insbesondere in Stoffwechsels bedeuten die neueren Isotopenuntersuchungen DE WITT STETTER u Mitarb J W BVEDICT u FOSCHAU Sie injizierten Harnsäure in die isotoner Stickstoff ( $N^{15}$ ) eingebaut war intravenös und bestimmten bei einer Kost die ein N Gleichgewicht garantierte seine Ausscheidung im Harn Dabei gewannen sie 2 Aufschlüsse zunächst über den sogenannten missible pool of uric acid worunter die Menge U im Körper der Versuchsperson verstanden wird die sich mit der injizierten Menge Harnsäure zu mischen vermag Aus dem Vergleich der Konzentrationen in einem gegebenen Augenblick läßt sich die Menge isotoner  $\bar{U}$  im missible pool berechnen Die 2 Aufklärung betrifft die Tatsache daß gleich der Konzentration in einem gegebenen Augenblick läßt sich die Menge isotoner  $\bar{U}$  im missible pool berechnen Die 2 Aufklärung betrifft die Tatsache daß mit der Länge der Zeit seit der Injektion die Konzentration von  $N^{15}$  in der Harnsäure im Organismus absinkt weil sich neue nicht isotopische Harnsäure beim Abbau im normalen Stoffwechsel bildet Die Stärke des Absinkens ist ein Maß für die Neubildung der gewöhnlichen Harnsäure Mit der geschilderten Technik wurden zunächst Versuche bei 4 normalen Menschen vorgenommen Der missible pool enthielt dabei im Durchschnitt 1131 mg (SG6—1371 mg) Harnsäure bei einem leichten Gichtfall außerhalb eines Anfalls waren es 4742 mg bei einem Schwerkranke im Anfall 18450—31000 mg

Weitere Versuchsreihen wurden mit Verfütterung von Isotopen Glykoll ( $N^{15}$  in der  $\alpha$  Amino Gruppe) durchgeführt Es wird nach BISHOP u Mitarb bei der Gicht in großen Mengen in U eingebaut Beim normalen Menschen derals ureotisches Wesen bezeichnet wird erscheint das Glykoll sehr rasch als Harnstoff (v) im Harn Im Gegensatz dazu erscheint bei Vögeln die als Uricotetiker bezeichnet werden der Glykoll N auch in der isotonen Form im Harn als Harnsäure Bei 3 Gichtikern wurde ein von der Norm abweichendes Verhalten festgestellt in dem ein sehr großer Teil des isotonen Glykoll N als Harnsäure ausgeschieden wurde und zwar 3mal mehr als beim Gesunden Daraus schließen die Autoren daß die Hauptstörung des gichtischen Stoffwechsels in einer vermehrten Harnsäurebildung in einer weitgehenden Uricotetie bei einer normalen Weise ureotischen Species besteht A F MÖLLER u BAUER behaupten allerdings daß die Harnsäureüberproduktion nur in  $\frac{1}{4}$  der Fälle sich findet während 3 der Gichtiker sich wie Normalpersonen verhalten (vgl auch THANNHAUSER) Eine spezifische Störung der Nierenfunktion lehnen sie ab Angesichts dieser wichtigen Feststellungen die noch auf eine breitere Basis gestellt werden müssen haben andere Erklärungsversuche heute zunächst fast nur noch sel undares Interesse

Manche Autoren suchten das Wesen der Gicht in einem veränderten chemischen oder physikalischen Zustande der im Körper des Gichtikers kreisenden Harnsäure So nahm MARKOWSKI (2) gestützt auf GOTOS und eigene Versuche über die Fähigkeit gewisser Nucleinsäuren Harnsäure durch Bindung in Lösung zu halten an daß normalerweise zum mindesten ein Teil der Harnsäure bzw ihrer Salze in Bindung mit Nucleinsäuren kreist Der Nachweis geringer Mengen von Nucleotiden im Blut durch THANNHAUSER und CZOJICZTER haben dieser Auffassung neuerdings eine gewisse Stütze gegeben indem sie im normalen Blute 2—3 mg % Nucleotid N fanden d h eine doppelt so große Menge wie für den  $\bar{U}$  N Harnsäure nucleinsäureverbindungen sind aber im Blute bisher nicht gefunden worden

Auch an glykolidartige Bindungen von Harnsäure mit Zucker im Blut ist gedacht worden

BORNSTEIN und GRIESBACH haben eine gebundene Form der Harnsäure im Blut angenommen in dem Sinne daß die Harnsäure analog dem Zucker mit den üblichen Bestimmungsmethoden nicht in vollem Umfange erfaßt wird

Aber alle derartigen Angaben über besondere Bindungen der Harnsäure im Blut sei es bei Normalen sei es bei Gichtikern haben der Kritik nicht standhalten können Wir müssen anscheinend auch heute noch daran festhalten daß die Harnsäure im Blut als freies Mononatriumurat kreist (GUDZENT) d. h. in derselben Form in der sie in den Tophi zur Ablagerung kommt SCHABE hat in sehr interessanten kolloidchemischen Untersuchungen den Nachweis zu führen gesucht daß die Harnsäure im Blute in kolloidaler Form kreise Schon HIS und PAUL sowie GUDZENT hatten gezeigt daß man unter besonderen Bedingungen übersättigte Lösungen von Harnsäure und deren Salzen erhalten kann SCHABE konnte im Peagenglas dartun daß ehe es zu einem kristallinischen Ausfall der Säure bzw. ihrer Salze kommt die Zwischenstufe einer relativ stabilen gallertartigen Kolloidform durchlaufen wird Durch kolloidstabilisierende Stoffe wie Serumweißkörper Harnstoff Glykogen Nucleinsäuren usw. kann dieser Kolloidzustand festgehalten und der kristallinische Ausfall verhindert werden So interessant solche Reagensglasversuche auch sind so vermögen sie für die besonders komplizierten Verhältnisse des Körpers doch nichts auszusagen da die grobdisperse Phase erst in 1%igen Lösungen eintritt die niemals im Körper vorkommen Daher wird auch von den meisten Forschern die Übertragung der wichtigen SCHABESchen Befunde auf den Menschen abgelehnt eben so wie alle daraus ableitbaren Hypothesen über das Wesen der Gicht

Da auch dieser Weg über besondere physikalische oder chemische Zustandsveränderungen der Harnsäure der Lösung des Gichtproblems näher zu kommen sich nicht als aussichtsreich erwiesen hat ist von einzelnen Gichtforschern eine besondere Beschaffenheit des von den Harnsäureablagerungen befallenen Gewebes (Celenke und ihre Anhang) angenommen worden Der Gedanke einer besonderen Affinität der Harnsäure vor allem zum Knorpel ist seit CARROD von fast allen Klinikern der Gicht ausgesprochen worden Auch in seiner letzten Darstellung hat das MNKOWSKI wieder scharf betont Dabei handelt es sich zunächst nur um die Feststellung einer klinisch gesicherten Tatsache GUDZENT (Z) hat sie zum Ausgangspunkt einer besonderen Theorie gemacht und den Ausdruck *Urathistechie* geprägt worunter er eine pathologische Neigung gewisser Gewebe des Gichtikers die Harnsäure und ihre Salze zurückzuhalten versteht Sein entscheidender Versuch war folgender: Injiziert man 1 g kristallinisches Mononatrium in bestimmter Lösung intravenös so erscheinen in den ersten Stunden 30% im Urin 70% sind aber zunächst aus dem Blut verschwunden müssen also zunächst ins Gewebe abgewandert sein und werden dann allmählich im Laufe einiger Tage von ihm wieder abgegeben so daß erst nach 3—4 Tagen 80—100% der Zufuhr wieder ausgeschieden ist In der gleichen Versuchsanordnung beim Gichtiker findet diese sekundäre Abgabe der verschwundenen Harnsäure gar nicht oder jedenfalls in erheblich vermindertem Maße statt Daß es sich dabei nicht um eine Nierenschädigung etwa im Sinne THANNHAUSERS (Z) handelt schließt GUDZENT aus dem Fehlen eines sekundären Anstiegs der Blutharnsäure wie er beim Gesunden parallel mit der Nachausscheidung regelmäßig resultiert Übereinstimmend mit diesen Befunden sah BECKMANN während eines Gichtanfalles bei einem Kranken mit Amyloid Schrumpfniere die Konzentration der Harnsäure im Ödem erheblich höher ansteigen als im Blute Mit dem postkritischen Anstieg der Harnsäure im Blut entleerte sich die Gewebsharnsäure wieder ins Blut und aus diesem in den Urin Auch die vergleichenden Untersuchungen der Harnsäure im Blut und in der Gelenkflüssigkeit von BAAS lassen erkennen daß beim



Gichtiker im Gegensatz zum Nichtgichtiker und auch zum Nephritiker die Harnsäure im Gelenkpunkt in viel höherer Konzentration sich vorfindet als im Blut (18,5% 100 mg % 20,8% 82 mg %) Nach Untersuchungen von WOLFFENBUT u SCHERK liegt der Harnsäuregehalt des Gewebssaftes um etwa 50% höher als im Blut

Die entscheidenden Fragen hinsichtlich des Ausfalles der harnsauren Salze im Gewebe des Gichtikers sind 1 welche Faktoren spielen ganz allgemein beim Ausfall schwer löslicher Salze eine Rolle und 2 warum verhält sich der Knorpel des Gichtikers dabei anders als der des Nichtgichtikers Wie LICHTWITZ (2) sehr klar auseinandersetzt müssen zur Ablagerung schwer löslicher Stoffe physikalisch chemisch folgende drei Voraussetzungen erfüllt sein übersättigte Lösung in der den Knorpel umspulenden Blut oder Gewebssflüssigkeit Diffusionsmöglichkeit in die Ablagerungstatten und verschlechterte Lösungsbedingungen bzw besonders Haftneigung (Adsorption) in diesen Während die beiden ersten Bedingungen zum Ausfall der harnsauren Salze im Knorpel wohl sicher gegeben sind wissen wir nicht sicher ob und wodurch auch die dritte Voraussetzung erfüllt ist Der Mangel gibt es hier natürlich sehr viele In erster Linie könnte man mit LICHTWITZ an einen gegenüber dem Blute vermünderten Kolloidschutz im Knorpelgewebe denken Für die schweren sekundären Veränderungen im Gichtknorpel (Degenerationen Nekrosen usw) könnte man sich derartige ungünstigere Verhältnisse als in der umgebenden Flüssigkeit vorstellen Warum aber soll ganz zu Beginn der Lokalerkrankung unmittelbar vor Eintreten der ersten Urateinlagerung der bis dahin noch nicht veränderte Knorpel sich hinsichtlich seines Kolloidschutzes beim Gichtiker anders verhalten als beim Nichtgichtiker? Hier liegt offenbar der springende Punkt für das lokale Gewebeproblem Wir wissen nichts darüber ob und inwieweit sich in diesem Vorstadium der Knorpel histologisch und chemisch anders als in der Norm verhält Nur ein ganz besonders glücklicher Zufall könnte dazu führen einmal ein Gewebe kurz vor der Ablagerung der Urate zu untersuchen Soweit überhaupt nichterkrankte Knorpel beim Gichtiker histologisch durchgeprüft sind haben sie normalen Befund ergeben vielleicht wurden aber systematische Untersuchungen hier doch weiter führen Ich möchte es für möglich halten daß die gegenüber der Norm erhöhte Uratkonzentration in der umgebenden Flüssigkeit gleichgültig ob es sich dabei um die Gewebssflüssigkeit oder das Blut handelt auf die Dauer doch die Vitalität und vielleicht auch die Struktur des Knorpels verändert und schließlich ihrer Schutzwirkung gegenüber der Urateinlagerung beraubt Vorläufig wissen wir noch nichts darüber ob solche oder andere Gründe bei der unbestreitbaren Affinität des Gichtikerknorpels die entscheidende Rolle spielen Sicher besteht eine solche Affinität des Knorpels die Hyperurikämie einhergehenden Krankheiten nicht

Ebenso wenig ist klar warum der im akuten Anfall doch mit großer Wahrscheinlichkeit erfolgende Ausfall von Uraten so unverhältnismäßig starke Allgemeinreaktionen auslöst Die Schmerzen waren durch die Annahme des Einbruchs eines Knorpelherdes in die freie Gelenkhöhle ja gut verständlich auf der anderen Seite stehen aber sehr gewichtige Gichtkennner wie z B POWERS auf dem auch mit sehr guten Gründen gestützten Standpunkt einer Einwanderung des Urats aus der Gelenkflüssigkeit in den Knorpel Hier mußte man annehmen daß der Uratausfall als solcher in den mit sehr feinen Nerven ausgekleideten Geweben (Knorpel Synovials usw) die heftigen Reaktionen auslöst Um das unverhältnismäßig stürmische Bild zu klären ist von UMBER die Annahme eines abnormen Erregungszustandes im vegetativen System gemacht worden Daß nach guten klinischen Beobachtungen der Gichtiker vielfach ein labiles Nervensystem besitzt ist wohl unbestreitbar Systematische Untersuchungen der Erregbarkeitsverhältnisse mit den pharmakologischen Testobjekten sind mir nicht bekannt Eine

zentralnervöse Auslösung eines Gichtanfalls wäre theoretisch denkbar nach dem BRUGSCH DRESEL u. LEVY in der Medulla oblongata ein Zentrum für die Harnsaureausscheidung wahrscheinlich gemacht haben. Allo Kanner der Gicht, welche die Wirkung der Krankheit am eigenen Leibe spürten, haben nervöse Ursachen als auslösendes Moment mit angeschuldigt, wobei allerdings immer wieder unklar blieb, ob es sich wirklich um die Ursache oder die nervöse Aura eines bereits im Entstehen begriffenen Anfalls handelt. KLINKERT hat den Gichtanfall als eine Entladung des autonomen Nervensystems bezeichnet und dabei auf die Eosinophilie im Anfall verwiesen. UMBER sprach vom Gewitter im vegetativen System.

Bei der Problematik bzw. dem Versagen aller bisher beschriebenen Deutungsversuche vom Wesen der Gicht setzten im Anschluß an die grundlegenden Allergieuntersuchungen von PRPQURTS zunächst in Österreich und Frankreich, dann aber auch in Deutschland die Bestrebungen ein, die Krankheit vor allem den akuten Anfall als eine allergische Erscheinung aufzufassen. In Frankreich waren es vor allem LEROSSIER, LERI, CHAUFFARD, BEZANSON, WEIL u. GENÈS sowie WIDAL (lat. bei LOFFLER u. KOLLER (Z) S. 924) in Deutschland GUDZENT (Z) und BERGER in Amerika in letzter Zeit vor allem HARKAVY. Nach dieser Auffassung weist nicht nur der akute Anfall allergische Züge auf, sondern auch die chronische Gicht geht oft mit einer Fülle allergischer Reaktionen wie Ekzemen, Urticaria, Quinckeschem Ödem, Heufieber, Conjunctivitis, Asthma bronchiale, Migräne usw. einher, und es wird darauf hingewiesen, daß Gichtiker sehr oft aus Allergikerfamilien stammen. GUDZENT, der sich vor allem für diese Auffassung eingesetzt hat, deutet geradezu den Gichtanfall als eine Überempfindlichkeitserscheinung gegen für den Gichtkranken schädliche Stoffe der Umwelt oder anders ausgedrückt als eine allergische Reaktion, und BINGER fordert eine Allergiediagnose bei der Gicht wie bei allen anderen fakultativ allergischen Erkrankungen. Welches sind nun die Allergene?

Sehr interessant sind in dieser Richtung Beobachtungen von WIDAL, ABRAMITZ und JOLTRAIS bei 10 allerdings ausgewählten Gichtikern. Bei diesen wurden die Gichtanfälle durch Genuß ganz bestimmter Weinsorten, bei deren Testung auch spezifische Hautreaktionen auftraten, gelöst. In 16 Fällen kam es schon nach 50 cm<sup>3</sup> zu typisch hamoklassischen Krisen, die bei allen anderen Weinarten fehlten. In England gelten besonders Portwein und schweres englisches Bier als anfallsauslösend, von Nahrungsmitteln werden Obstsaften und gewisse Gemüse wie Tomaten, Spargel, Gurken angeschuldigt.

Die Natur der betreffenden Allergene, die vielleicht nur in minimalen Mengen vorhanden sind, ist vorläufig unbekannt. Bei alkoholischen Getränken, besonders Weinen, hat man an flüchtige Bukettstoffe gedacht. In einer kürzlich veröffentlichten Beobachtung von HARKAVY war es ein Blütenstaub von Gräsern und Bäumen, während purin- und fetthaltige Speisen keine Anfälle auslösten. Im übrigen ist es immer nur ein sehr kleiner Teil der Gichtkranken, bei denen solche Nahrungs- oder Genussmittel allergische Anfälle auslösen. Bei meinen 23 Kranken konnte ich das in keinem Falle eruieren.

Die 2. Gruppe von Allergenen als Schrittmacher von Anfällen sind Bakterienallergene. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß akute Infekte aller Art von harmlosen Erkältungen bis zu Pneumonien und Sepsis zu akuten Gichtanfällen führen können. Früher nahm man allgemein an, daß der damit verbundene vermehrte Nucleoproteidzerfall, besonders der Leukozyten und der Anstieg der Blutharnsäure die causa peccans sei.

Die Vertreter der Allergietheorie denken aber in erster Linie an Bakterienallergene und verlangen daher beim Gichtiker eine sorgfältige Sanierung aller eventuell im Körper vorhandenen Foci, die gewiß bei jedem Gichtkranken anzuraten ist.

Für die Allergietheorie ist auch ins Feld geführt worden daß in einzelnen Fällen durch Injektion von Histamin das bei allergischen Reaktionen frei wird Anfälle produziert werden könnten So sicher es ist daß in einzelnen Fällen Allergene anfallsauslösend wirken können — selbst beim gleichen Kranken ist das nicht immer der Fall — so muß doch betont werden daß es sich hierbei nur um einen minimalen Prozentsatz der Gesamtfälle handelt Die Allergene stellen eben nur einen von vielen Faktoren dar und in vielen Fällen kennen wir die Ursachen überhaupt nicht Es ist daher meines Erachtens auch nicht statthaft den akuten Gichtanfall ganz allgemein als eine allergische Reaktion aufzufassen und darauf eine universelle Gichttheorie aufzubauen

Die ungeheure Kompliziertheit des Gichtproblems wird noch klarer wenn andere Komponenten des Stoffwechsels untersucht werden Es scheint nicht richtig zu sein daß alles sich in Anomalien des Nucleinstoffwechsels erschöpft Der respiratorische Gaswechsel ist allerdings außerhalb der Anfälle anscheinend nie alteriert es sei denn daß Komplikationen vorliegen die an und für sich wie Nephritis Hypertonien Herzinsuffizienzen den Gesamtumsatz alterieren Die wenigen vorliegenden Untersuchungen von MAGNUS LEVI BRUGSCH (2) und WESTWORTH u. McCLURE sprechen dafür Im akuten Anfall mit Fieber ist das anders (CECIL BARR u. DU BOIS) Schwere akute Anfälle ohne Fieber scheinen bisher noch nicht untersucht zu sein Der Eiweißumsatz zeigt nach v. NOORDEN u. a. Schwankungen indem Retentionen mit Perioden vermehrter Ausscheidung abwechseln Besonders im Anfall kommt es wie MAGNUS LEVI zuerst gezeigt hat zu vermehrten N-Ausscheidungen Es besteht dabei aber keinerlei Notwendigkeit etwa einen toxischen Eiweißzerfall anzunehmen vielmehr gehen die N-Ausscheidungen anscheinend weitgehend mit der Wasser- und Harnsaureausscheidung Hand in Hand und sind in ihrem Wechsel den meist gleichzeitig bestehenden Nierenschädigungen zur Last zu legen Bisher wenigstens besteht abgesehen vom akuten febrilen Anfall keine Notwendigkeit eine Störung des Eiweißumsatzes beim Gichtiker anzunehmen Dagegen ist es möglich daß Anomalien im Abbau einzelner Aminosäuren vorliegen IONATOWSKI (unter F. VILLEN) beschrieb zuerst reichliche Glykokollausscheidungen bei Gichtikern und hielt das für pathognomisch für diese Krankheit Spätere Untersucher kamen zu wechselnden Resultaten sowohl bei Gesunden als auch bei Gichtikern Während EMMERY und PEESE PLATT und PEESE SAMUEL ABERHALDEN und SCHITTEVEHLM (Lit. bei UMBER (2)) Glykokoll in sehr kleinen Mengen auch im Harn Gesunder nachweisen konnten fanden HIRSCHSTEIN sowie BÜROER und SCHWERNER (unter UMBER (2)) präformiertes Glykokoll bei Gesunden nur dann wenn besonders reichlich Purinbildner gegeben wurden Dagegen entsteht Glykokoll bei stark alkalischer Reaktion von längerer Dauer sekundär im Harn Bei Gichtikern besteht nach UMBER ein gewisses Alterieren zwischen Harnsäure und Glykokollausscheidung BÜROER u. SCHWERNER sahen eine Glykokollvermehrung um das Doppelte wenn beim Gichtiker nach intravenöser Harnsäureinjektion eine erhebliche Retention dieser Substanz resultierte Als Quelle dieser Glykokollurie die in der anfallsfreien Zeit meist am stärksten ausgesprochen ist wird von UMBER die Eiweißkomponente der Nucleoproteine angesehen Sollten diese Versuche die etwa 35–40 Jahre zurückliegen auch heute mit verbesserter Methodik sich reproduzieren lassen so wäre der Beweis geliefert daß die Gicht sich auch nach der Stoffwechselseite hin keineswegs nur in Anomalien des Polynucleotidabbaues erschöpft

Überblickt man die bisherigen Untersuchungen und Auffassungen über das Wesen und die Pathogenese der Gicht so ergibt sich ein außerordentlich widerspruchsvolles unerfreuliches Bild Das Wesen und die Ursachen der Gicht sind noch in ein tiefes vorläufig undurchdringliches Dunkel gehüllt Ich kann mich

daher der Ansicht von BRUGER daß die Gicht nicht mehr viel Problematisches hat nicht anschließen Wir besitzen in E heute höchstens Bausteine zu einer Theorie aber das Bindemittel das sie verknüpft und vor allem der Bauplan fehlt noch völlig Nierenveränderungen Urathistechie physikalisch chemische Prozesse intermediale Stoffwechselanomalien und allergische Faktoren spielen sicher eine Rolle Kein Faktor allein vermag das Wesen der Gicht zu erklären und wir wissen noch keineswegs welches der wichtigste ist und ob der wichtigste überhaupt bisher gefaßt wurde Insbesondere bleibt uns unverständlich warum bei der Krankheit der Gesamtorganismus oft so schwer in Mitleidenschaft gezogen ist Das Witzwort alter französischer Ärzte das LOFFLER u KOLLER zitieren Les dieux seuls connaissent la cause de la goutte gilt auch heute noch

#### 7) Die Prognose der Gicht

Entscheidend für die Prognose der Gicht ist die Frage der Entstehung schwerer Veränderungen an den Zirkulationsorganen denn zumal nach dem großen Sektionsmaterial von GUDZENT unterliegt es keinem Zweifel daß der Gichtiker meist sekundären Schädigungen der Gefäße (Sklerosen) des Herzens und der Nieren erliegt Sie wurden bei keiner Obduktion vermißt und mancherlei spricht dafür daß der Gichtiker dazu mehr neigt als der Nichtgichtiker Je mehr es gelingt Gefäß- und Nierenveränderungen zu verhindern um so ungünstlicher wird die Krankheit Der Gang der Gicht hat dabei heute nicht mehr das Schicksalhafte das ältere Autoren ihm zuschrieben Fulminante in wenigen Jahren zum Tode verlaufende Fälle wie sie kurzlich SPRITZ u Mitarb bei einem 47jährigen Chinesen beschrieben sind größte Imitationen Durch die später noch zu besprechenden therapeutischen Maßnahmen insbesondere zweckmäßige Lebensweise und Diät läßt sich viel erreichen Wie bei allen Stoffwechselkrankheiten so liegt auch bei der Gicht im all gemeinen das Schicksal in der Hand des Kranken selbst nur die Bleigicht und z T die sogenannte Gicht der Armen und Konstitutionell Schwachen macht da eine gewisse Ausnahme Je vernünftiger gewissenhafter und zweckmäßiger die Gichtiker leben um so größer ihre Anwartschaft auf ein langes Leben Die akuten Anfälle brauchen keine Spuren zu hinterlassen selbst Tophi können verschwinden Das geht auch aus den großen Erfahrungen der großen Lebensversicherungsgesellschaften hervor die nach FREBOULLET Gichtiker über 30 Jahren mit akuten Anfällen ohne viscerale Gicht bei vernünftiger Lebensweise aufnehmen Die chronische Form schafft aber immer irreparable Defekte mit einer oft sehr großen Beeinträchtigung der Lebensfreude und Arbeitsfähigkeit Die Vitalität des von häufigen akuten Anfällen heimgesuchten oder chronisch erkrankten Gichtikers ist zweifellos herabgesetzt und so unterliegt er zumal in höheren Lebensdezenen nach den Schädigungen seiner Kreislauforgane dem Ansturm einer interkurrenten Krankheit vor allem akuter infektiöser Natur und zwar anscheinend leichter als ein Nichtgichtiker gleicher Konstitution und Organbeschaffenheit Im all gemeinen ist die Prognose um so ungünstiger je stärker die Vererbung je früher die Gicht einsetzt (J SERANCE u BOYNOT 1904) und je eher Komplikationen von Darm, Nieren und Kreislauforganen sowie mit Fettucht und DM auftreten Nach den Statistiken der großen amerikanischen Lebensversicherungsgesellschaften ist die Lebenserwartung der Gichtiker um 1 Jahre kürzer als die der nichtgichtichen Altersgenossen Längere Ausheilung gibt es nicht

#### 7) Die Therapie der Gicht

So sehr auch im einzelnen das Wesen der Gicht problematisch ist für eine rationelle Behandlung sind doch die Richtlinien gegeben (Zusammenfassung bei F ROSENBERG 1904) Sie bestehen prophylaktisch in der Verhinderung der Uratniederschläge und da wo sie bereits eingetreten sind in der Linderung oder

Beseitigung der durch sie geschaffenen Beschwerden und Schädigungen komplizierende Erkrankungen = B von Herz und Gefäßen werden in der bei ihnen üblichen Weise behandelt. Besondere Wege gehen z T die Vertreter der Allergietheorie

### aa) Die Behandlung des akuten Anfalls

Jeder Gichtiker im Anfall bedarf ebenso wie jeder andere akut Gelenkkrankte größter Ruhe und möglicher Stillstellung des erkrankten Gelenkes. Fiebernde gehören ins Bett. Nichtfiebernde zum mindesten auf das Sofa oder einen besonders bequemen Lehn- oder Liegestuhl. Die Lagerung ist so vorzunehmen, daß das erkrankte Gelenk vor Druck oder Erschütterung, die unweigerlich eine akute Verschärfung der an und für sich schon oft gewaltigen Schmerzen mit sich bringen geschützt ist. Ob das betreffende Gelenk vorsichtig in Watte eingepackt wird oder kalte bzw. warme Auf- und Umschläge mit Wasser essigsaurer Tonerde, Stäufurter Salz oder Spiritus erhält, hängt davon ab, welche von diesen äußeren Maßnahmen am wohlthatigsten wirkt. Diathermie wirkt meist ungünstig. Salbenapplikation (Atophan, Sahcyl usw. Salben) vor allem in Form vorsichtiger Einreibungen kommen nur bei mäßiger Schmerzhaftigkeit in Betracht.

Am durchgreifendsten ist die medikamentöse Behandlung. Wir verfügen über zwei Substanzen mit einer oft verblüffend günstigen Wirkung: das *Colchicum* und seine Derivate sowie das Atophan. Der Saft der giftigen Herbstzeitlose (*Colchicum autumnale*) vor allem ihrer Samen und Blüten ist ein uraltes Gichtmittel, das schon von ALEXANDER VON TRALLE (525—603) empfohlen wurde. Die wirksame Substanz darin ist das Alkaloid Colchicin (*Colchicinum methylicum*), das in saurer Lösung die Methylgruppe abspaltet und sich in das wenig wirksame nahezu ungiftige Colchicin umwandelt. WINDAUS verdanken wir die Aufklärung der Konstitution als Phenanthrenderivat. SCHMEDEBERG, W. HEUBNER und LOEWE vor allem die pharmakologische Durchprüfung (Zusammenfassung bei F. FICHTHOLTZ). Wir haben hier eine Substanz von hoher Giftigkeit vor uns. Für Hunde werden 1 mg für Kaninchen 2—3 mg pro Kilogramm als tödliche Dosis angegeben. Die Vergiftung, die beim Menschen im Prinzip in gleicher Weise sich äußert (Brechdurchfälle, Tenesmen, Kollaps, Muskelzuckungen und Lahmungen), wirkt sich vor allem am Magendarmkanal und am Nervensystem aus. Es scheint sich um ein ausgesprochenes Capillargift (LOEWE) zu handeln, das zu Lahmungen und Erweiterungen der Capillaren und dadurch sekundär zu degenerativen Organschädigungen führt. Außerdem ist es ein starkes Mitosegift (BUCHER VON MOLLERDORF) und dampft dadurch wahrscheinlich den Nucleinstoffwechsel besonders im Knochenmark [Naheres bei LOFFLER u. KOLLER (Z) S. 978 ff.]. Der Mechanismus seiner Wirkung im einzelnen ist vorläufig noch unklar. Der nahegelegende Gedanke einer Harnsäuremobilisierung und Nierenwirkung (Ausscheidungsverbesserung) hat sich nicht als richtig erwiesen. Wenn wir Colchicin im akuten Gichtanfall geben, so geschieht es aus reiner ärztlicher Empirie heraus.

Am zweckmäßigsten sind die Reinzparate. Die von Merck und anderen Firmen hergestellten Tabletten oder Cranula enthalten 0,5 mg Colchicin. Auf der Höhe des Anfalls sind 4—5 Tabletten oder Pillen zu 1 mg pro Tag erforderlich. An den folgenden 2—3 Tagen kann mit der Dosis langsam herabgegangen werden. Länger darf das Mittel nicht gegeben werden. Neuerdings wird von HENSCH, TALBOT (Z) u. a. eine Stoßtherapie mit maximal 5—8 mg (1—2 stündlich mit Pillen mit 0,5 mg) dann rasch abbauend mit Tagesdosen von 1—2 mg und Erhaltungsdosen von 1,0 bis 2,5 mg für einige Tage vorgeschlagen. GRAHAM u. ROBERTS sowie DAVIS u. BARTFIELD sahen in vielen Fällen sehr günstige Wirkungen auch von 1,0 Zufuhr von 0,65 mg Colchicin. LICHTWITZ (Z) empfiehlt die Massierung auf die Vormittags

stunden Die angegebenen Dosen können wie bei allen Giften im Einzelfalle bereits zu hoch sein so daß es zu Durchfällen kommt die sofort ein Aussetzen des Mittels erfordern Gerade beim Colchicin liegen wirksame und giftige Dosen sehr nahe beieinander Diese Tatsache hat angstliche Ärzte oft dazu geführt mit der Dosierung zu zaghaft zu sein und durch zu kleine Dosen die Qualen der Kranken unnötig zu verlängern Ernstliche Gefahren entstehen erst bei viel höheren Dosen LEIBHOLZ hat eine in dieser Richtung interessante Beobachtung bei einem älteren Gichtiker mitgeteilt der irrtümlich 50 mg Colchicin in 4 Std nahm 2 Tage heftige Vergiftungserscheinungen bot aber mit dem Leben davonkam Die offizielle *Sinatura Colchici* sollte man heute bei der Ungleichartigkeit ihrer Zusammensetzung und Wirkung nicht mehr verwenden Das gleiche gilt für manche Colchicin enthaltende Geheimmittel vor allem französischer Herkunft unter denen der *Liqueur de Lavoisier* am bekanntesten ist Die günstige Wirkung des Colchicins setzt meist schon nach einigen Stunden ein indem der Schmerz nachzulassen beginnt und nach weiteren Stunden oder wenigen Tagen meist verschwindet während die akuten entzündlichen Erscheinungen am betroffenen Gelenke meist langsamer abklingen Die schmerzlindernde Wirkung ist so charakteristisch für den echten akuten Gichtanfall daß ein Versagen geradezu die Diagnose ins Wanken bringt Auf der anderen Seite sieht man vereinzelt auch günstige Colchicinwirkungen bei Gelenkerkrankungen nichtgichtischer Genese sogar beim Muskelfrakturismus

Die neueste Therapie des akuten Gichtanfalls hat von einer ganz anderen Seite nämlich der hormonalen ihren Ausgangspunkt genommen HEYON u Mitarb an der Mayo Klinik hatten die erstaunliche Wirkung von ACTH und Cortison auf den Ablauf der Polyarthritidis rheumatica entdeckt Im Anschluß daran wurde die gleiche Therapie auch beim genetisch ganz anders au gelösten Gichtanfall von HELLMAN versucht und zwar mit einem zunächst glänzenden Resultate Schon 1 Std nach Injektion von ACTH tritt oft die schmerzlindernde Wirkung ein und zwar ohne gastrointestinale Nebenwirkungen Diese günstigen Resultate wurden vielfach bestätigt so von WOLFSOHN COHEN BOLAND GUTMAN u FRIEDLANDER u a So fanden z B GUTMAN u Mitarb bei 40 akuten Gichtanfällen bei 33 Kranken dieser Art in 60% ein Verschwinden der klinischen Symptome in 24—48 Std in je 10% eine Verzögerung der Wirkung einen Rückfall nach gutem Anfangserfolg im Anschluß an Aussetzen der ACTH Injektionen und unbefriedigende Erfolge nach maximalen Dosen von 100 bzw 200 mg ACTH Cortison (100—300 mg) hat eine weniger starke Wirkung als ACTH kann aber oral genommen werden Diese kostspieligen Hormone kommen heute wohl nur da in Betracht wo Colchicin versagt was nur selten der Fall ist Ein Nachteil der genannten Präparate ist auch die manchmal ungunstige Wirkung auf den Zuckerhaushalt Bemerkenswert ist daß Adrenocorticotropin (10 mg ACTH) einen schweren Gichtanfall auszulösen vermag was HELLMAN sogar bei 3 von 4 akuten Gichtikern die im Anfall selbst auf ACTH ebenso günstig wie auf Colchicin reagierten beobachtete

In den letzten Jahren sind von der Firma Ciba (Basel) 2 neue sehr wirksame Mittel zur Bekämpfung des akuten Gichtanfalls entwickelt worden und zwar das *Irrapiprin* eine Kombination von Pyrazolon und Butazolidin sowie das *Butolidin* ein Phenylbutazon selbst das 1948 von STREIZL synthetisch hergestellt wurde und sich in vielen Fällen dem Kombinationpräparat als überlegen erwies Irrapiprin wirkt dabei in erster Linie antiphlogistisch (WILHELM) Die Wirkung dieser beiden Mittel dient nicht recht zur Beurteilung sondern für rheumatische Erkrankungen jeder Art gelten ist oft überraschend und manchmal sogar dem Colchicin überlegen (FRANZ BELART KUTZEL u Mitarb GUTMAN GUTMAN u LÖFFLER u KOLLER u a) Die üblichen Dosen sind für Irrapiprin 1 g pro Tag für Butazolidin 10 g pro Tag Beide Präparate können sowohl peroral wie intramuskulär

oder als Suppositorien verwandt werden während sich eine IV-Darreichung wegen häufiger Nebenwirkungen (Schwindel, Erbrechen usw.) nicht empfiehlt, obwohl diese Applikationsart am raschesten und stärksten wirkt.

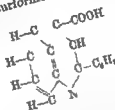
Wie fast alle wirksamen Therapeutica haben auch die beiden genannten Nebenwirkungen Sie betreffen in harmloser Weise den Kochsalz- und Wasserhaushalt in dem es hier zu Reaktionen kommt die sich aber durch salzarme Kost verhindern lassen. Sie betreffen in harmloser Weise den Kochsalz- und Wasserhaushalt in dem es hier zu Reaktionen kommt die sich aber durch salzarme Kost verhindern lassen.

Agranulocytose schon seit 1931 bekannt ist Hamorrhagien, Lähmungen und durch Kracker schon nach einer Angabe von W. Löffler u. F. Koller krampfanfälle sind nach Irgaprin kurzlich von 3 Todesfällen bei Butazolin und Krampf anfälle sind nach Irgaprin kurzlich von 3 Todesfällen bei Butazolin und

Die Firma Geigy verfügt nach einer Angabe von W. Löffler u. F. Koller bis 1953 über 20 Fälle von Irgaprin kurzlich von 3 Todesfällen bei Butazolin und über 8 Fälle von Irgaprin kurzlich von 3 Todesfällen bei Butazolin und

und viele Monate genommen wurden. Bei der meist sehr kurzfristigen Behandlung der Gicht scheinen überhaupt keine beobachtet zu sein, so daß keinerlei Bedenken bestehen diese sehr wirksamen Präparate in geeigneten Fällen zur Anwendung zu bringen.

Neben das fast spezifisch wirkende Colchicin ist seit etwa 50 Jahren das Atophan (Cinchophen) getreten. A. NICOLAÏ u. M. DONAT machten 1908 die wichtige Entdeckung, daß Derivate der Chinolincarbonsäure die Harnsäureausscheidung gewaltig steigern. Als am wirksamsten erwies sich die 2-Phenylchinolin-4-Carbonsäure ( $C_{16}H_{11}NO_4$ ) mit der Strukturformel



Sie kommt als Atophan (Schering) in den Handel. Sie kristallisiert in farblosen nahezu wasserunlöslichen Nadeln von bitterem Geschmack. In Mengen von 1–2 g manchem schon von 0,2–0,5 g (oral oder intravenös) steigert es schon in  $\frac{1}{2}$ –1 Std die endogene Harnsäureausscheidung auf das 3–4fache der Norm, meist unter gleichzeitiger Wasserdurchsichtigkeit. Weiterhin bleiben meist wirkungslos oder lösen den entgegengesetzten Effekt aus. Nach 1–2 Tagen Pause stellt sich die Ansprechbarkeit des Organismus wieder her. Diese überraschende therapeutisch natürlich außerordentlich wichtige Eigenschaft des Atophans ist auch heute noch nicht völlig befriedigend geklärt. Der Entdecker selbst (DONAT) dachte an eine mehrte Zersetzung gespeicherter Nucleoside. Dem widerspricht aber die Tatsache, daß das Atophan nicht notwendig ein Urikams auslöst. Steigerungen des Harnsäurespiegels sind vor allem zu Anfang häufig, nach einigen Autoren (GUDZERT u. Vitarb) sogar einem Verschwinden des Angriffspunkts die Niere ist wie VENTRAC es man schreiben und später vor allem an die bei der Gicht gestörte Partialfunktion zuerst annehmen. Es wird dabei vor allem an die bei der Gicht gestörte Partialfunktion für die Harnsäureausscheidung gedacht. Trotzdem dürfte sich vor allem im Hinblick auf die Untersuchungen von STARKENSTEIN die Atophanwirkung nicht auf die Niere beschränken, sondern daneben noch zu entscheiden wäre, ob es sich dabei um einen primär omnibellulären Angriff handelt wie STARKENSTEIN und GUDZERT es

annehmen oder um eine Sekundärwirkung die wegen des größeren Konzentrationsgefalles zwischen Gewebe und Blut notwendig ist aus ersterem Harn aus ins Blut treibt. Auch an eine parasympathische Erregung ist gedacht worden (ULLMANN) ferner an eine günstige Beeinflussung der Urathitechie (PIETSCH). So günstig auch die Harnsäureausscheidung zweifellos beeinflusst wird, so kann das Atophan doch nicht als Heilmittel für die Gicht bezeichnet werden. Auch bei längerem Gebrauch bezieht es nur eine der Strahlen im gichtischen Organismus ohne im Zentrum der Krankheit anzugreifen. Auch Versager sind beobachtet (z. B. von UMBER). Der große Vorteil des Atophans gegenüber dem Colchicin besteht in seiner relativen Ungiftigkeit. Als Kontraindikation gilt nach WEINTRAUD lediglich die Neigung zu Uratsteinkbildung in den Harnwegen. Zur besseren Lösung der Urate wird daher vielfach reichliche Zufuhr von Wasser (etwa 2–2½ Liter) evtl. von Magnesia usta oder Natron bicarbonicum empfohlen. Bemerkenswert ist daß die schmerzlindernde Wirkung des Atophans mit der Harnsäureausschwemmung anscheinend nichts zu tun hat, da ebenso wie beim Colchicin auch solche Chinolin-carbonsäurederivate auf den gichtischen Eliminations- und den Schmerzensvorgang einwirken, die keine Harnsäurediurese hervorrufen.

Die Dosierung im akuten Anfall ist 1–3 g/Tag an 2–3 aufeinanderfolgenden Tagen gereicht. Zu große Dosen belasten oft den Magendarmkanal bis zum Erbrechen, Appetitlosigkeit und eine gewisse Übelkeit sind sogar fast regelmäßige Folgeerscheinungen. Bei chronischem Gebrauch großer Dosen sind sogar schwere Leber- und Nierenschädigungen selbst akute gelbe Leberatrophie und Agranulozytose beschrieben worden. Die Wahrscheinlichkeit einer tödlichen Atophaninjektion ist nach BRYCE 1 : 30000. Neben der oralen kommt auch die rectale, intramuskuläre oder intravenöse Applikation in Betracht. Für Injektionen empfiehlt sich vor allem das Atophanyl (eine Verbindung mit Salicylsäure). Auch verschiedene andere Atophanderivate wie Novotophan, Paratophan, Hexophan, Triphan, Arcanol, Atochinyl, Lythophan, Actrin, Leukotropin (Verbindung mit Urotropin und Padiophan, Kombination mit Radium) u. a. sind in den Handel gebracht. Am zweckmäßigsten scheint mir davon das Hexophan, eine Oxyphenylchinolin-dicarbon-säure sowie neuerdings das Kombinationspräparat *Finarithrin* (Phenylchinolin-carbonsäure + Acetylsalicylsäure) von Thomae. Auch Ureidin kann günstig wirken.

In den seltenen diagnostisch wohl manchmal zweifelhaften Fällen, in denen sowohl Colchicin wie Atophan gar nicht oder nicht genügend helfen, muß man zu den gewöhnlichen Antirheumatica bzw. Antineuralgica greifen (Salicylsäure und ihre Salze, Aspirin, Pyramidon, Veramon usw.). In Mengen von 5–6 g an 3 aufeinanderfolgenden Tagen fordern sie auch vorübergehend die Harnsäureausscheidung. Fukodal, Dilaudid und Morphinum sollte man nur ganz ausnahmsweise einmal bei ganz besonders heftigen Schmerzen sehr empfindlichen Menschen geben, vor allem um beim Versagen der anderen Mittel eine erträgliche Nachtruhe zu erzwingen.

Die Betretung der Diät im akuten Anfall wird falls man nicht 1–2 Hungertage mit reichlichem Obst oft vorzieht, was für schwere Anfälle immer ratsam ist, von den gleichen Gesichtspunkten geleitet wie bei der Gicht überhaupt (vgl. das folgende Kapitel). Urinbaltige Nahrungsmittel und Fett bleiben selbstverständlich fern. Sofern keine allzu proheue Unterernährung besteht, kann die Kost im übrigen hinichtlich Art und Menge den Wünschen des Appetits angepaßt werden. Eine Überlastung von Magen und Darm ist natürlich zu vermeiden. Die Gefahren in dieser Richtung liegen aber nur gering zu sein, da der akute Gichtanfall fast immer von einer mehr oder weniger starken Appetitlosigkeit eingeleitet und begleitet ist.



### ββ) Die Behandlung der chronischen Gicht und ihrer Folgezustände

1 Die diätetische Therapie Unter den Behandlungsmethoden der chronischen Gicht steht die Ernährungstherapie durchaus an erster Stelle. So unbefriedigend unser bisheriger Einblick in das Wesen der Gicht im einzelnen ist, so ist doch höchstwahrscheinlich, daß sie irgendwie mit Störungen des Nucleinstoffwechsels zum mindesten in quantitativer Richtung steht. Da nach übereinstimmenden Forschungen von sachlichem Chemie und Klinik die Harnsäure aus den Nucleinsäuren stammt, so ist damit das wichtigste Leitmotiv für die diätetische Behandlung der Gicht gegeben, nämlich die Vermeidung von nucleinsäurereicher Nahrung. Theore und ärztliche Empirie stimmen darin überein, gerade bei der Gicht am weit auseinanderliegenden von J. SCHMID u. G. BESSAU z. T. auf Grund von eigenen

Die nebenstehende von J. SCHMID u. G. BESSAU z. T. auf Grund von eigenen Analysen zusammengestellte Tab. 111 zeigt den Purin Gehalt der Purin Gehalt der sauren der wichtigsten Nahrungsmittel

Eine neuere noch umfassendere Tabelle von HEYON bringt den Purin Gehalt der wichtigsten Nahrungsmittel auf Grund neuerer Analysen (Tab. 112). Weiteres Zahlenmaterial findet sich in den Tabellen von SCHALL und bei KOVIG sowie MOLZSTEDT. Der Purinbasenstickstoff in dem vielfach der Purin Gehalt der Analysen angegeben wird ergibt durch Multiplikation von 265 die entsprechende Menge Harnsäure. Unter den sogenannten Fleischsorten stehen die inneren Organe vor allem die Thymus mit fast 1% Harnsäure an der Spitze, ihr folgen Leber (0.28%) und Lungen (0.166%). Nahezu alle Gichtformen sind stando Zunge (0.165%) und Lungen (0.166%). Nahezu alle Gichtformen sind sich darüber einig, daß der Genuß dieser Inneren unter allen Umständen für den Gichtiker verboten werden soll. Mit der Sicherheit eines Experimentes kann hier Überretungen hier bedeuten. Unter den Fischen fallen Sprotten manchmal der Gichtanfall ausgelöst werden. Unter den Fischen fallen Sprotten, Olsardinen, Sardellen und Anchovis durch ihren hohen Purin Gehalt auf. Wenn auch im ganzen bei annähernd gleichem Purin Gehalt das Saugtierfleisch so besteht etwas weniger schädlich für den Gichtiker ist als das Saugtierfleisch, so besteht doch auch darüber Übereinstimmung, daß die genannten Fische vermieden werden müssen. Bei der Beurteilung des Fleisches beginnt aber bereits die Divergenz der Ansichten. Wenn auch einem besonders reichlichen Fleischgenuß von keiner Seite das Wort geredet wird, so las es doch so gute Kenner der Krankheit wie z. B. CANTANI die gleichen Mengen (etwa 100—200 g täglich) zu wie der Fisch des Normalen sie mit sich bringt. In Deutschland, England, Holland und Wurst als Gift auch das Fleisch in größeren Mengen abgesehen von Schinken und Wurst als schädlich. Es bestehen bei den meisten Gichtkranken keine Bedenken es in gekochtem Mengen von 50—100 g 3—4 mal wöchentlich zu geben. Im besten in gekochtem Zustande. Bei sehr unterernährten Kranken im sehr zurückhaltend sein, da für manche Kranke dieser Art das nahezu purinfreie Ei oder die sehr purinarme Hase als Eiweißspender nicht immer ausreichen. Im ganzen darf die Eiweißzufuhr aus dem vegetabilischen eingerechnet beim Gichtiker ruhig unter dem kottmal 100 g von 15 g pro Kilogramm liegen für leichtere Fälle sollte nicht über 10 g (wie beim Diabetiker) bei schweren nicht über 0.8 g hinausgegangen werden.

Viel umstritten sind auch manche Gemüse, vor allem die Tomaten die z. B. CANTANI nach seinen reichen Erfahrungen in Südtalien für besonders schädlich halt. Ebenso verurteilt er auch hier im Gegensatz zur allgemeinen Meinung die



Tabelle 112 (nach HEYCH)

**Gruppe I Nahrungsmittel mit sehr hohem Purin Gehalt**  
(150—1000 mg Purin auf 100 g Frischgewicht)

Kalbsbries	8.5 mg	Pind. niere	200 mg
Sardellen	363 mg	Horn	195 mg
Olardinen	295 mg	Fleischextrakt	160—240 mg
Kalbs und Pind. leber	233 mg		

**Gruppe II Nahrungsmittel mit hohem Purin Gehalt**  
(75—150 mg Purin auf 100 g Frischgewicht)

Speck	Kammchen	Schaltiere	Wachtel
Pindfleisch	Wildbret	Forelle	Truthahn
Kalbszunge	Karpfen	Ente	Huhnersuppe
Leberwurst	Dorsch (Kabeljau)	Gans	Fleischsalzen
Schweinefleisch	Barsch	Rebhuhn	Linsen
Schafffleisch	Hecht	Fasan	
Kalb. fleisch	Heilbutt	Tauben	

**Gruppe III Nahrungsmittel mit mäßigem Purin Gehalt**  
(bis zu 75 mg Purin in 100 g Frischgewicht)

Schinken	Hering	weiße Bohnen	Rog. enbrot
Hammelfleisch	Austern	Spinat	Vollweizenbrot
Huhn	Hummer	Blumenkohl	Vollkorngetreide
Blaufisch	Salm	Spargel	Kleie
Weißfisch	Kutteln	Bouillon	Hafergrütze
Krebs	Pilze	Vollkornbrot	
Aal	Erb. en	Grahambrot	

**Gruppe IV Nahrungsmittel mit unbedeutender Menge von (nicht methyliertem) Purin**

- |   |               |            |                       |   |                    |
|---|---------------|------------|-----------------------|---|--------------------|
| 1 Getränke  | Mineralwasser | Schokolade | 12 Milch              | Buttermilch   | kondensierte Milch |
|   | Kakao         | Kaffee     | 13 Nüsse aller Art    | Erdnußbutter  |                    |
|   | Fruchtsäfte   | Tee        | 14 Zucker             | und Süß. leiten   |                    |
| 2 Butter  |               |            | 16 Gemüse             | Artischocken  | Lattich            |
| 3 Brot und Brotwaren (ausgenommen Vollkorn Gr. III) |               |            |                       | Krausekohl  | Kartoffeln         |
|   | Weißbrot      | Zwieback   |                       | Posenkohl   | Kurbis             |
| 4 Getreide (ausgenommen Vollkorn Gr. III)           |               |            |                       | Grünkohl  | Sauerkraut         |
|   | Starkemehl    |            |                       | Ruben   | Tomaten            |
| 5 Getreideprodukte Teigwaren                        | Sago          |            |                       | Sellerie  | Kohlruben          |
| 6 Kase aller Art                                    |               |            |                       | Gurken  | Gruener Salat      |
| 7 Eier  |               |            | 18 Gemüse und Creme   | (hergestellt aus erlaubten Gemüsen und ohne Fleischbrühe) |                    |
| 8 Fette aller Art                                   |               |            | 17 Vitaminkonzentrate |   |                    |
| 9 Kaviar  |               |            |                       | Lebertran   | Hefe               |
| 10 Früchte aller Art                                |               |            |                       | Heilbuttöl  |                    |
| 11 Gelatine   |               |            |                       |   |                    |

Tabelle 115

**Diat für purinfreie Tage**

Verboten			
Innere Organe	Bohnenkaffee	Spinat	Hulsenfruchte
Fleisch	Tee	Pflaster. e	(Erb. en Schoten
Fisch	Kakao	Steinpilze	Linsen Bohnen)
Wurst	Bier		
Erlaubt			
Alles andere		insbesondere	
Weißbrot	Hafermehl in jeder	Eier	Grünkohl
Zwieback	Form aber ohne	Milch	Braunkohl
Keks	Fleisch bereitet	Sahne	Gurken
(Schwarz. brot maßig)	Mehlspeisen	coffeefreier Kaffee	junge Schnittbohnen
Reis	Kartoffeln	Malz oder Kornkaffee	Kopfsalat
Grieß	Butter	Mohrruben	Schnittlauch
Sago	Kase	Weißkraut	Obst Kompott

Von geistigen Getränken nur leichter Rotwein

Mehlspeisen oder ähnliche Kohlenhydrate gestattet. Der heute herrschende Gesichtspunkt in der diätetischen Gichttherapie ist abgesehen von der Vermeidung der inneren Organe die vegetarische oder lactovegetabilische Kost. Feinliche Fettmengen über 60 g/Tag sind zweifellos ungünstig. Die genannte Kost ist vielleicht die älteste Methode der Gichtbehandlung überhaupt, da sie schon vor 100 Jahren von manchen Ärzten immer wieder emphatisch gepriesen wurde und zwar vielfach gerade von reinen Empirikern, zum großen Teil auch von medizinischen Outsidern, deren theoretische Vorstellungen z. T. wenig Konzessionen an den gleichzeitigen Stand der Wissenschaft machten. GARRON empfahl sie zuerst für die Zeiten des akuten Anfalls. Die eifrigsten Verfechter in neuerer Zeit auch für die chronische Gicht sind vor allem BIRCHER BEAVER in Zürich, der mit großer Energie mit als erster auch die Pökost in den Dienst der Gichttherapie gestellt hat, und A. HAIG in England. Beide stimmen darin überein, daß die Harnsäure nicht nur für die Gicht, sondern überhaupt für viele andere Krankheiten, die zu den arthritischen Diathesen im weitesten Sinne gehören, das größte Übel ist. Auf die mehr als anfechtbaren theoretischen Vorstellungen, die hier nicht eingegangen (vgl. die geistvolle Kritik von HIS), Ihre Praxis ist zwar reich an fast monomanischen Übertreibungen, hat aber zweifellos viel Erfolge zu verzeichnen. Da wissenschaftliche Theorie und ärztliche Erfahrung konvergierten, bestand eine Zeitlang etwa zu Anfang des Jahrhunderts weitgehend die Tendenz, analog wie beim Diabetiker nach dem Kohlenhydratgehalt die Diät beim Gichtiker nur nach dem Puringehalt der Nahrung zu orientieren. Wie schon die Darstellungen der Gicht vor allem von LUCHTOWITZ und GUDZENT zeigen, beginnt man heute sich wieder von dieser orthodox dogmatischen Einstellung freizumachen. Vor allem gilt das für gewisse amerikanische Autoren wie LLEWELLYN (Z) sowie BAUER u. KLEMPERER (Z). Maßgebend dafür waren die zahlreichen Beobachtungen, daß häufig selbst strengste vegetarische oder lactovegetabilische Kost nicht vor dem Fortschreiten der gichtischen Veränderungen, ja nicht einmal vor dem Neueintritt akuter Schübe schützt. Tatsächlich ist ja die Art der Ernährung bei Gichtikern zwar ein sehr wichtiger Faktor, aber nicht der allein entscheidende. Deshalb hat es auch keinen Sinn, den Bogen zu überspannen und den Kranken ohne zwingenden Grund oft für den Rest ihres Lebens Einschränkungen aufzuerlegen, die ihnen die Lebensfreude trüben können. Sicher spielt in der Reaktionsweise auf die Nahrungszufuhr auch bei der Gicht der subjektive Faktor eine sehr große Rolle. Das veranlaßte z. B. GUDZENT, seine Vorschriften weitgehend nach den persönlichen Erfahrungen des einzelnen Gichtikers zu orientieren. Maßgebend war dabei für ihn auch die aus seinen theoretischen Vorstellungen sich ableitende Absicht, die Allergene zu fassen. Er ging dabei so weit, daß er die Alkoholtestprobe von VIDAL, der durch Auf tupfen eines Tropfens Wein auf eine scarifizierte Hautstelle die Reaktion des Gichtikers prüfte, auf alle wichtigeren Nahrungsmittel ausdehnte und intracutane Injektionen entsprechender Extrakte vornahm. Zweckmäßiger, wenn auch un vergleichlich viel mühsamer, sind die Purintoleranzbestimmungen, die zuerst v. NOORDEY empfahl und dann vor allem UMBER in sehr zweckmäßiger Weise ausgebaut hat. Hier wird durch die zu prüfenden Zulagen zu einer purinfreien Kost das Verhalten des Anstieges der Harnsäureausscheidung über den endogenen Wert nach Zeit und Menge bestimmt. Je langsamer und unvollständiger die Harnsäure ausgeschieden wird, um so unzuverlässiger ist das betreffende Nahrungsmittel. Solche Feststellungen kommen für die Praxis im allgemeinen nicht in Betracht, sie sind zudem belastet mit der großen Unsicherheit, die allen oralen Nahrungszuführen anhaftet, nämlich dem unkontrollierbaren Einfluß der bakteriellen Zersetzung im Darm. So bleibt bei der Schwierigkeit und Unzuverlässigkeit aller individuellen Testversuche vorläufig doch nur die Allgemeinvorschrift, einen

# Die qualitativen Störungen des Eiweißstoffwechsels und ihre Behandlung

Tabelle 112 (nach Hensch)  
Gruppe I Nahrungsmittel mit sehr hohem Puringehalt  
(160—1000 mg Purin auf 100 g Frischgewicht)

Kalbbsries  
Sardellen  
Olsardinen  
Kalbs- und Rindsleber

Gruppe II Nahrungsmittel mit hohem Puringehalt  
(75—150 mg Purin auf 100 g Frischgewicht)

Speck  
Rindfleisch  
Kalb zunge  
Leberwurst  
Schweinefleisch  
Schafffleisch  
Kalbfleisch

hähnchen  
Wildbret  
Karpfen  
Dorsch (Habeljau)  
Barsch  
Hecht  
Heilbutt

Rund miete  
Huhn  
Fleischextrakt

60 mg  
195 mg  
160—240 mg

Wachtel  
Truthahn  
Huhnersuppe  
Fleischsalzen  
Linsen

Gruppe III Nahrungsmittel mit mäßigem Puringehalt  
(bis zu 75 mg Purin in 100 g Frischgewicht)

Schinken  
Hammelfleisch  
Huhn  
Blausch  
Weißsch  
Krebs  
Aal

Hering  
Austern  
Hummer  
Salm  
Kutteln  
Pilze  
Erbsen

weiße Bohnen  
Spinat  
Blumenkohl  
Spargel  
Bouillon  
Vollkornbrot  
Grahambrot

Roggenbrot  
Vollweizenbrot  
Vollkorngetreide  
Kleie  
Hafergrütze

- Gruppe IV Nahrungsmittel mit unbedeutender Menge von (nicht methyliertem) Purin
- 1 Getränke Mineralwasser Kakao Fruchtsäfte
  - 2 Butter
  - 3 Brot und Brotwaren (ausgenommen Vollkorn Gr III)
  - 4 Getreide (ausgenommen Vollkorn Gr III)
  - 5 Getreideprodukte Teigwaren
  - 6 Käse aller Art
  - 7 Eier
  - 8 Fette aller Art
  - 9 Kaviar
  - 10 Früchte aller Art
  - 11 Gelatine
- 12 Schokolade  
13 Kaffee  
14 Tee  
15 Milch Buttermilch Erdnussbutter  
16 Nüsse aller Art  
17 Zucker und Süßigkeiten  
18 Gemüse Artischocken  
19 Krauskohl  
20 Rosenkohl  
21 Crunkohl  
22 Rübren  
23 Sellerie  
24 Gurken  
25 Lattich  
26 Kartoffeln  
27 Kürbis  
28 Sauerkraut  
29 Tomaten  
30 Kohlruben  
31 Gruner Salat  
32 Hefe  
33 Gemuse und Creme (hergestellt aus erlaubten Gemusen und ohne Fleischbrühe)  
34 Vitaminkonzentrate  
35 Lebertran  
36 Heilbuttl

Tabelle 113

Diat für purinfreie Tage		Verboten		Erlaubt	
Innere Organe	Bohnenkaffee	Spinat	Halsenfruchte (Erbsen Schoten Linsen Bohnen)	Grunkohl	
Fleisch	Tee	Pfifferlinge		Braunkohl	
Fisch	Kakao	Steinpilze		Gurken	
Wurst	Bier			junere Schnittbohnen	
				junere Kopfsalat	
				Schnittlauch	
				Obst Kompott	
Weißbrot	Alles andere				
Zwieback	Hafermehl in jeder				
Keks	Form aber ohne				
(Schwarzbrot mäßig)	Fleisch bereitet				
Reis	Mehlspeisen				
Grieß	Kartoffeln				
Sago	Butter				
	Käse				
	Von geistigen Getränken nur leichter Potwein				

Nierenleiden usw.) maßgebend. In völlig unkomplizierten Fällen ist wegen der Anregung der Diurese und der dadurch beförderten Harnsaureausscheidung eine vermehrte Flüssigkeitszufuhr sogar anzuraten, doch sollte sie nicht über 2 bis 2 1/2 Liter täglich hinausgehen.

■ Die medikamentöse Therapie. Das im akuten Anfall fast spezifisch wirkende Colchicin kommt bei der chronischen Gicht außerhalb frischer Schübe nicht in Betracht, da es die Harnsaureausscheidung nicht vermehrt und andererseits für längeren Gebrauch zu giftig ist. Auch Atophan eignet sich nach den oben beschriebenen Eigenschaften nicht für eine Dauerbehandlung, da seine Wirkung auf die Harnsaureausscheidung rasch erlischt. Hin und wieder sieht man von Atophanstoßen evtl. in Verbindung mit 10 g Harnstoff. Gutes BROCHNER-MORTENSEN sah bei 3 g täglich während 3 Tagen ein Absinken der Harnsäure im Serum von durchschnittlich 3,46 mg %. Eine längere Darreichung empfiehlt sich nur bei den mit dauernden Schmerzen einhergehenden chronischen Gichtfällen. Hier sind auch die übrigen Antirheumatici und Antineuralgici indiziert.

Die Frage der Alkalizufuhr soll bei der Besprechung der Brunnenkuren erörtert werden. Auch die Säuretherapie hat ihre Befürworter gefunden. Die Beurteilung ist nicht einheitlich. Selbst ein so kritischer Beobachter wie UMBER sah vereinzelt einen gewissen Nutzen, vor allem in der Verhinderung von Anfällen. Ein Schaden ist nie beobachtet worden. Bei Herabsetzungen der Magensaftsekretion ist sie jedenfalls am Platze, da wegen der Krankheit trifft sie sicher nicht.

Andere medikamentöse Bestrebungen gingen darauf aus, durch Schaffung löslicher Verbindungen den Ausfall der Harnsäure zu verhindern. Auf der Beobachtung von HRS basierend, daß für solche Zwecke das Formaldehyd sich gut eignet, wurde eine Formaldehydtherapie der Gicht aufgebaut. Ursprünglich wurden dazu das Urotropin und seine Derivate verwandt, doch zeigte sich bald, daß die Formaldehydabspaltung nicht im intermediären Stoffwechsel sondern erst in der Blase erfolgt, so daß seine Anwendung damit illusorisch wurde. Eine besondere intravenöse Amiesensauretherapie bildete E. KRULLSEN (Gustrow) aus. Das meist verwendete Präparat ist *Myrmelan*. Ferner sei genannt das Myrmecyl, eine Amiesensaurelösung, Formidin, Formyl und ähnliche Präparate. ■ T in homöopathischen Dosen. Obwohl ich früher dieser Therapie äußerst skeptisch gegenüberstand, habe ich in meiner Postocker Tätigkeit doch so viel Günstiges davon gesehen, vor allem hinsichtlich der Beschwerden der Kranken, daß ich diese Therapie nicht ohne weiteres ablehnen mochte, selbst wenn nach UMBERS Untersuchungen die endogene Harnsäurekurve der Gichtiker dadurch nicht beeinflusst wird. Über Citram (methylcitronensaures Natrium), das auch Formaldehyd abspalten soll, fehlen mir eigene Erfahrungen. BRUGSCH (unter UMBER) vermißte jede Wirksamkeit.

Auch die früher mancherorts angewandte Chinasäuretherapie (Urosin, Urol, Chinotropin usw.) hat ganz versagt und ist daher mit Recht heute verlassen worden. Über das in Frankreich empfohlene Solurol, angeblich eine die Harnsäure ausschwemmende befördernde Thymonucleinsäure, habe ich kein Urteil.

Wie bei jeder qualenden Krankheit, bei der die Therapie im Dunkeln tastet, so sind auch bei der Gicht außer den genannten Mitteln von der einen oder anderen Seite Substanzen mit angeblich günstiger Wirkung angepriesen worden. Es gibt kaum ein Leiden, das so sehr zum Tummelplatz phantastischer ■ T als Geheimmittel angepriesener therapeutischer Bestrebungen geworden ist, wie gerade die Gicht (weitere Angaben bei UMBER). Pasch, wie sie auftauchten, sind sie aber wieder verschwunden, weil ihnen in den Händen kritischer Ärzte kein Erfolg beschieden war.

vorwiegend vegetabilischen Kost. Außerdem soll die Kost calorisch möglichst knapp bemessen sein, so daß keine Übergewichtigkeit entsteht und arm an Fett sein. Durch Untersuchungen vor allem von BARTELS (1913) ist bewiesen, daß eine fettreiche Kost die Harnsaureausscheidung behindert und die Blutharnsäure ansteigen läßt. Wie glänzend die Unterernährung mit wenig Fett und wenig animalischem Eiweiß die Gicht beeinflusst, haben die Erfahrungen von 2 Weltkriegen und Nachkriegszeiten in Deutschland auf das Eindrucksvollste demonstriert. Die Hauptbestandteile einer zweckmäßigen Gichternährung müssen daher die Kohlenhydrate bilden, von denen man weiß, daß sie wenn überhaupt den Nucleinsäurestoffwechsel günstig beeinflussen. Wie weit man in den Vorschriften im einzelnen gehen soll, entzieht sich jedem Schema. Anamnese, Lebensgewohnheiten und Liebhabereien sowie die Gesamtkonstitution des einzelnen Kranken, der mit einer reinen lactovegetabilischen Kost sich wohl und glücklich fühlt, das Fleisch auf zwingenden Grund dieses Nahrungsmittel zu verbieten. Den allgemeinen Leitgedanken hat ein englischer Autor (zit. nach His) schon vor über 100 Jahren in folgendem treffendem Satze ausgesprochen: Eine einfache Diät, welche nach der eigenen Erfahrung des Kranken für ihn leicht verdaulich ist und welche so genau als möglich den täglichen Verlust des Organismus ersetzt, ist die allein geeignete. Für Zeiten akuter Anfälle sind purinfreie oder purinarme Tage, für die Tab 11, Vorschriften gibt immer zu empfehlen. Ebenso rate ich zur häufigen Einschaltung solcher Tage oder von Obst- und Gemusetagen in den Gang der Ernährung bei der chronischen Form.

Derselben Fülle der Widersprüche in Anschauungen und Verordnungsweisen wie bei den festen Speisen begegnen wir bei den Getränken. Daß der Alkohol in größeren Dosen gerade für den Gichtiker besonders unzweckmäßig ist, wird von keiner Seite bestritten, nachdem auch experimentell POLLEK (unter F. MOLLER) Störungen der Harnsaureausscheidung schon beim Gesunden und RETZLAFF Mobilisierung von Depotpurinen beim Gichtiker nachweisen konnte. Zur Diskussion steht hier lediglich die Frage des Totalverbotes oder der Erlaubnis kleiner Mengen. Dabei ist auch die Form, in der der Alkohol genossen wird, von Bedeutung, denn einzelne Alkohole wie die dunklen Biere haben einen bei größerem Konsum nicht ganz zu vernachlässigenden Puringehalt (etwa 0,01—0,02%). Die allgemeine Ansicht geht dahin, daß Sekt und schwere Weine insbesondere Sudweine und altere Rhein- und Pfalzweine dem Gichtiker zu verbieten sind. Hinsichtlich kleiner Mengen (bis  $\frac{1}{2}$  Liter) von leichten, jungen Mädel oder Saarweinen und gelegentlich kleiner Mengen von Cognaks und Likören (etwa 10—20 g) kann man liberaler sein. BOUCHARD hat den Wein sogar warm empfohlen (Le plus souvent le vin est utile, il est indispensable dans les formes asthéniques). Die Entscheidung richtet sich auch hier nach der Schwere der Erkrankung und besonderen Erfahrungen und Liebhabereien der einzelnen Kranken.

Tee, Kaffee und Kakao werden vielfach zu Unrecht aus dem Kostzettel gestrichen. Sie enthalten zwar auch kleine Mengen Purin, aber in methylierter Form, die mit großer Wahrscheinlichkeit nicht in Harnsäure übergeht. Da wo Harnsäure mehrausscheidungen gefunden wurden (vgl. z. B. BESSAU) handelt es sich wahrscheinlich um die Folgen der verbesserten Diurese, die für den Gichtiker nur als günstiger Faktor zu betrachten ist, Selbstverständlich sind auch hier größere Mengen vom Übel, aber weniger wegen der Gicht als wegen der Zirkulationsorgane, die bei den Gichtikern wie oben gezeigt wurde, so oft in Mitleidenschaft gezogen werden. Auch hinsichtlich des Trinkens von gewöhnlichem Wasser (vgl. Brunnenkuren später) sind nicht so sehr die Gicht als ihre Komplikationen (Fettsucht, Gefäß- und

Nierenleiden usw.) maßgebend. In völlig unkomplizierten Fällen ist wegen der Anregung der Diurese und der dadurch beförderten Harnsauraausscheidung eine vermehrte Flüssigkeitszufuhr sogar anzuraten, doch sollte sie nicht über 2 bis 2,5 Liter täglich hinausgehen.

**2 Die medikamentöse Therapie.** Das im akuten Anfall fast spezifisch wirkende Colchicin kommt bei der chronischen Gicht außerhalb frischer Schübe nicht in Betracht, da es die Harnsauraausscheidung nicht vermehrt und andererseits für längeren Gebrauch zu giftig ist. Auch Atophan eignet sich nach den oben beschriebenen Eigenschaften nicht für eine Dauerbehandlung, da seine Wirkung auf die Harnsauraausscheidung rasch erlischt. Hin und wieder sieht man von Atophanstoßen evtl. in Verbindung mit 10 g Harnstoff. Gutes BROCHNER-MORTESEN sah bei 12 g täglich während 3 Tagen ein Absinken der Harnsäure im Serum von durchschnittlich 3,46 mg %. Eine längere Dürreichung empfiehlt sich nur bei den mit dauernden Schmerzen einhergehenden chronischen Gichtfällen. Hier sind auch die übrigen Antirheumatica und Antineuralgia indiziert.

Die Frage der Alkalizufuhr soll bei der Beprechung der Brunnenkuren erörtert werden. Auch die Säuretherapie hat ihre Befürworter gefunden. Die Beurteilung ist nicht einheitlich. Selbst ein so kritischer Beobachter wie UMBER sah vereinzelt einen gewissen Nutzen, vor allem in der Verhinderung von Anfällen. Ein Schaden ist nie beobachtet worden. Bei Herabsetzungen der Magensaftsekretion ist sie jedenfalls am Platze, das Wesen der Krankheit trifft sie sicher nicht.

Andere medikamentöse Bestrebungen gingen darauf aus, durch Schaffung löslicher Verbindungen den Ausfall der Harnsäure zu verhindern. Auf der Beobachtung von H<sub>2</sub> basierend, daß für solche Zwecke das Formaldehyd sich gut eignet, wurde eine Formaldehydtherapie der Gicht aufgebaut. Ursprünglich wurden dazu das Urotropin und seine Derivate verwandt, doch zeigte sich bald, daß die Formaldehydabspaltung nicht im intermediären Stoffwechsel, sondern erst in der Blase erfolgt, so daß keine Anwendung damit illusorisch wurde. Eine besondere intravenöse Ameisensäuretherapie bildete E. KRÜLLSEN (Gustrow) aus. Das meist verwendete Präparat ist *Myrmelan*. Ferner sei genannt das *Myrmicyl*, eine Ameisensäurelösung, *Formidin*, *Formyl* und ähnliche Präparate, z. T. in homöopathischen Dosen. Obwohl ich früher dieser Therapie äußerst skeptisch gegenüberstand, habe ich in meiner Postocker Tätigkeit doch so viel Günstiges davon gesehen, vor allem hinsichtlich der Beschwerden der Kranken, daß ich diese Therapie nicht ohne weiteres ablehnen möchte, selbst wenn nach UMBERS Untersuchungen die endogene Harnsäurekurve der Gichtiker dadurch nicht beeinflusst wird. Über Citarin (methylcitronensaures Natrium), das auch Formaldehyd abspalten soll, fehlen mir eigene Erfahrungen. BRÜGGER (unter UMBERS) vermißt jede Wirksamkeit.

Auch die früher mancherorts angewandte Chinasäuretherapie (Urosin, Urol, Chinotropin usw.) hat ganz versagt und ist daher mit Pecht heute verlassen worden. Über das in Frankreich empfohlene Solurol, angeblich eine die Harnsäure ausschweimung befördernde Thymonucleinsäure, habe ich kein Urteil.

Wie bei jeder qualenden Krankheit, bei der die Therapie im Dunkeln tastet, so sind auch bei der Gicht außer den genannten Mitteln von der einen oder anderen Seite Substanzen mit angeblich guter Wirkung angepriesen worden. Es gibt kaum ein Leiden, das so sehr zum Tummelplatz phantastischer, z. T. als Geheimmittel angepriesener therapeutischer Bestrebungen geworden ist, wie gerade die Gicht (weitere Angaben bei UMBER). Irgend wie sie auftauchen, sind sie aber wieder verschwunden, weil ihnen in den Händen kritischer Ärzte kein Erfolg beschieden war.



UMER hatte völlig recht wenn er schrieb eine heilsame medikamentöse Beeinflussung des gichtischen Stoffwechsels existiert bis heute nicht

Ins Gebiet der medikamentösen Therapie gehören auch die Bestrebungen durch Reizkörperinjektionen die gichtischen Prozesse zu beeinflussen Wenn ich selbst auch wenig davon gesehen habe so berichten doch andere Autoren (z. B. LICHTWITZ) über gewisse Erfolge indem torpide chronische Prozesse wieder angeregt und gebessert werden können Die Art der Proteinkörperinjektionen scheint dabei von untergeordneter Bedeutung zu sein In Betracht kommen Caseosan Heyden (0,2 bis 2,0 cm<sup>3</sup> ansteigend 3—5 mal mit 3 tagigem Intervall intravenös) Laten Casein Novotropin (in der gleichen Dosis) sterilisierte Milch (intramuskulär 2 bis 10 cm<sup>3</sup>) und Pvrin (Starke II) intravenös mit steigender Dosis intravenös gehört hergestellte Sanarthrit (6—8 Injektionen mit steigender Dosis) vorliegt Wie bei dieser Therapie HEILER nach allgemeiner Meinung nicht vorliegt Wo bei anderen chronischen Gelenkleiden kann vermisst der vor allem von französischen Autoren empfohlene Schwefel (1—5 cm<sup>3</sup> einer 1%igen Lösung) Gutes leisten (v. vor allem MEYER BISON) Vielleicht gehört auch das oben erwähnte Myrmekon hierher

So verschiedenartig diese Substanzen auch alle sind die Reaktionsweise des Organismus ist im Prinzip die gleiche Bei den meisten Menschen kommt es manchmal schon nach kleinen häufiger erst nach größeren Dosen zu charakteristischen Peaktionen Diese sind sowohl allgemeiner (Fieber Mattigkeit usw.) wie lokaler Natur (vermehrte Schmerzen im betroffenen Gelenk manchmal auch deutliche Zunahme von Rötung und Schwellung) Die Linderung der Beschwerden (Abnahme von Rötung und Schwellung usw.) tritt gewöhnlich erst einige Stunden später ein Im allgemeinen ist der Effekt um so besser je stürmischer die primäre Reizwirkung auftritt doch besteht hier keine sichere kausale Verknüpfung Selbst hohes Fieber bedeutet keine Kontraindikation zur Fortsetzung der Injektionen es sei denn daß es sich um sehr nervöse oder sehr elende Kranke handelt Gewöhnlich sieht man schon nach den 2—3 ersten Injektionen ob Erfolge erzielt werden oder nicht

Besonders wirksam sind die Salicylate wobei von mancher Seite angenommen wird daß sie eine stimulierende Wirkung auf die ACTH und Cortisonausschüttung ausüben

Für eine längere Behandlung der chronischen Gicht eignen sich weder ACTH bzw. Cortison noch Irgaspyrin und Butazolidin wegen ihrer Nebenwirkungen nicht Dagegen scheinen nach den Untersuchungen von GUTMAN BOON CARONAMID (Carbonamid) TALBOT sowie WOLKOW u. a. die SO<sub>2</sub> haltigen Präparate Carnamid (Carbonamid) und Benemid der Rückresorption in den Tubuli befördern und den Harnsaure Spiegel des Plasmas senken Carbonamid wird in Mengen von 8—12 g/Tag gegeben Es vermag die Harnsaureausscheidung um 50% zu steigern macht aber häufig gastrointestinale Störungen so daß wohl Benemid in Mengen von ½—3 g täglich vorzuziehen ist Auch dieses Medikament steigert die Harnsaureausscheidung im Harn und senkt die Blutharnsäure um etwa 40% Die Duerdosist beträgt ½—1 g taglich Nebenwirkungen sind bei sehr langer Darreichung kurzlich in mehreren Fällen von MASOY beschrieben Dagegen waren sehr günstig und ohne toxische Erscheinungen die Erfahrungen von E. G. BAETELS (1935) bei 125 Gichtikern die bis zu 30 Monaten das Mittel in einer Tagesdosis von 250—3000 mg (Durchschnitt 117 mg) erhielten In 88 von 95 Fällen sank die Blutharnsäure um 7,8 auf 4,8 mg % In 15 Fällen kamen keine Anfälle mehr bei 24 wurden sie seltener und leichter

und nur 5 Fälle verhielten sich refraktär. Auch LOFFLER u. KOLLEP (Z) bezeichnen in ihrer neuesten Darstellung [(Z) 1955] das Benemid nach den bisherigen Erfahrungen als das harmloseste und daher geeignetste Gichtmedikament. YU u. CUTMAN behaupten sogar mit diesen Mitteln Tophi verkleinern zu können.

Das neueste Medikament von ähnlicher Wirkung wie die bisher genannten ist das von MASON (1952—54) zuerst verwandte und genauer studierte Probenecid, das dem Benemid chemisch nahe steht und wie dieses durch Hemmung der Rückresorption die Harnsaureausscheidung vermehrt und die Blutharnsäure senkt.

Ähnlich wirkt auch das von BUCHBORN u. WENK studierte Lengacid.

Ältere Medikamente haben heute nur noch historisches Interesse. Trotzdem seien sie kurz erwähnt.

Von anderen Medikamenten, über die ich selbst keine Erfahrungen habe, seien noch Glykokoll, Urikase und Antiallergica erwähnt. QUICK sowie RUTLEDGE, BELARD empfehlen an 3 Wochentagen täglich 10 g Glykokoll mit 5—6 g Salicylaten zu geben und beobachteten dabei eine Vermehrung der Uratausscheidung. BAUER u. KLEMPFNER (Z) sahen bei Glykokoll allein keine Wirkung.

OFFENHEIMER u. KUCKEL raten neuerdings für die Harnsaurezerstörung zur Injektion von gereinigter Urikase aus Schweineleber; es scheint aber sehr fraglich, ob damit die Harnsaurekonzentration im Blut tatsächlich herabgesetzt werden kann.

Die Anhänger der Allergotherapie der Gicht empfehlen antiallergische Mittel, die in der Hand vor allem von französischen Autoren bei Serumkrankheit, Urticaria, Asthma, Heufieber usw. sich gut bewährt haben. In Betracht kommen hier vor allem Antistin, Benadryl und Antergan (Dimethylamino Äthyl Benzylamin) entweder peroral in Tagesdosen von 0,5 g oder auch als Injektionen; ferner Avil und Soventol, aber auch zahlreiche andere neuere Antihistaminica.

Schließlich hat man neuerdings auch versucht, die Gicht mit Vitaminen und Hormonen zu beeinflussen. VORHAUS u. KRAMER sowie KUHNAU u. SCHIERING u. a. empfehlen Vitamin B<sub>1</sub> regelmäßig im Intervall zu geben, obwohl es zu Anfang manchmal einen Anfall auslöst.

**3. Die Radiumtherapie.** Die von HIN und seiner Schule vor allem GUDZENT ins Leben gerufene Radiumtherapie der Gicht erweckte vor etwa 45 Jahren außerordentliche Hoffnungen; die allerdings in der Folgezeit stark enttäuscht wurden. Experimentelle und klinische Untersuchungen sprachen dafür, daß Radiumemanation, Radiumsalze und ihre Zerfallsprodukte gleichgültig ob von der Lunge oder vom Darm aufgenommen, den Harnsäuregehalt des Blutes häufig verminderten, wobei GUDZENT an eine Überführung der schwerer löslichen in die leichter lösliche Form dachte. Vereinzelt wurden anscheinend etogene Purinzulagen besser und vollständiger vom Gichtiker ausgeschieden als ohne diese Therapie (GUDZENT u. Mitarb.). Für den Effekt scheint es ziemlich gleichgültig zu sein, auf welchem Wege das Radium zugeführt wird. Von GUDZENT waren für die Aufnahme aus der Luft besondere Kammern, sogenannte Radiumgen-Emanatorien, angegeben worden, in denen der Radiumgehalt der Luft auf etwa 2 ME/liter gebracht wird. Die täglichen (24—40) Sitzungen dauern durch schnittlich 2—3 Std. Einfacher und billiger sind die Trinkkuren, die vor allem LAZARUS zweckmäßig ausbaute. Mehrfach täglich teils massiert auf einzelne Stunden teils zu und nach den größeren Mahlzeiten im ganzen etwa in 10 bis 20 Portionen wird emanationshaltiges Wasser (die Einzelmenge zu 200 ME)

getrunken. Nur Oberschlema und Brämbach verfügen über so radiumreiche Quellen (mindestens 1000 ME/Liter) daß deren Wasser ohne Zusatz getrunken werden kann in anderen Fällen muß das Wasser durch Zusatz von Emanation aus reinen Radiumsalzen verstärkt werden. Auch intravenöse und subcutane Darreichung (Radiogenampullen mit 100 ME) kommen in Betracht. Zur örtlichen Behandlung sind auch radioaktive Kompressen und Schlammpräparate im Handel erhältlich. Es unterliegt keinem Zweifel daß manche Gichtiker aber keineswegs alle auf derartige Radiumpräparate reagieren vor allem wenn zu Anfang hohe Dosen (3000—5000 ME) zugeführt werden. Am wirksamsten scheint die Anwendung von Radiothorium (vorm. Anur Gesellschaft) das nach intravenöser Darreichung offenbar besonders gut und lange gespeichert wird und sehr langsam sich zersetzt (Halbwertszeit 2 Jahre). Die Wirkung ist analog der Reizkörpertheorie selten eine allgemeine mit Fieber einhergehende wohl aber eine lokale indem zunächst auf begleitete von einem Anstieg der Harnsäure im Blute vermehrte Schmerzen auf treten. Bei es scheint es daher mit kleineren Dosen sich einzuschleichen um so von Anfang an Harnsäureenkungen zu erhalten. Wenn auch der anfängliche Enthusiasmus über die Wirkungen dieser Therapie rasch abklang und manche Gichtforscher wie z. B. UMBER (Z) und z. T. auch MINKOWSKI (Z) dieser Therapie außerst skeptisch gegenüberstanden so sollte man sich doch in E in jedem besonders hartnäckigen Falle versuchen. Gewiß wird man doch vor allem in der sublektiven Sphäre deutliche Besserungen wenn auch von Heilungen natürlich nie aber in dem einen oder anderen Falle sieht man doch vor allem in der submals gesprochen werden kann. GUDZENT fand an seinem großen Material (86 genügend lang behandelte Fälle) sogar in 80% Besserung in 11% keinen Erfolg. Von anderer Seite sind allerdings niemals so günstige Erfahrungen mitgeteilt worden. LOFFLER u. KOLLER (Z) erwähnen diese Therapie nur ganz nebenbei. BAUER u. KLEMPERER (Z) überhaupt nicht. Jedenfalls sind sofern man sich innerhalb der gebrauchlichen Dosen hält in W niemals Schädigungen beobachtet worden die mit Sicherheit oder größter Wahrscheinlichkeit dem Radium zur Last gelegt werden müssen. Nur gegenüber dem besonders intensiv und langwirkenden Radiothorium scheint gewisse Vorsicht am Platze.

Die Wirkungsweise des Radiums im Organismus ist vorläufig noch in tiefes Dunkel gehüllt. LACHNITZ u. STERNITZ (Z) äußerten die Vorstellung daß die im Körper zirkulierende Emanation zahllose kleinste Ausfallungszentren für die Harnsäure schafft dadurch die Bildung größerer Niederschläge verhindert und vielleicht das Harnsäurematerial in eine Form bringt die für die Ausscheidung durch die Nieren besonders geeignet ist. Um mehr als eine Hypothese handelt es sich dabei natürlich nicht.

4 Die Bäder und Brunnenbehandlung. Die Bäder und Brunnenbehandlung der Gicht deckt sich zum großen Teile aber keineswegs ganz mit der Radiumtherapie. Die nähere Untersuchung der bei der Gicht besonders wirksamen Bäder und Brunnen hat einen relativ hohen Radiumgehalt aufgedeckt [ausführliche Angaben darüber bei GUDZENT (Z)] und man glaubte damit eine Zeitlang das Rätsel der geheimnisvollen Wirksamkeit dieser Bäder gelöst zu haben. Heute wissen wir daß der hohe Radiumgehalt höchstens einen wichtigen Faktor darstellt daß aber die Hauptsache nach wie vor in tiefes Dunkel gehüllt ist.

Das geht schon aus der Tatsache hervor daß die günstigen Wirkungen der einzelnen Bäder auf die Gichtiker keineswegs nach dem Radiumgehalt der einzelnen Quellen geordnet sind. Ein paar Zahlen [nach GUDZENT (Z)] für die wichtigsten Gichtikerbäder mögen hier folgen.

Oberschlema	5800	Mache Einheit
Brambach (Vogtland) Wettingquelle	2210	
Jon himsthal	600	
Gastein (Grabackerquelle)	564	
Bad Landeck (Georgenquelle)	06	
Kreuznach (Solquelle Gradierhaus I der Statue Theodorsalle)	110	
Baden Baden (Bottquelle)	87—110	
Wiesbaden (Schutzenhofquelle)	64	

Von den bekannten Faktoren spielen außer dem Padiumgehalt die Reaktion die Temperatur und der Salzgehalt wahrscheinlich noch eine gewisse Rolle. Hinsichtlich der Temperatur ist zu bedenken daß sie bei den Bädern fast überall dieselbe ist. Von den im Wasser vorhandenen Salzen kommt höchstens ein minimaler Bruchteil zur Resorption. Warmeapplikationen auch mit indifferentem Wasser selbst in trockener Form (Dampf und Heißluftbäder Fangopackungen Moorbäder Sodbäder Diathermie usw.) wirken oft gleichfalls günstig auf den lokalen Prozeß. Das gleiche gilt auch für eine richtig dosierte Stauung nach BREX. Auch bei den Brunnentrinkkuren mag der Padiumgehalt eine gewisse Rolle spielen. Hier kommt aber wenn auch in einer noch völlig undurchsichtigen Weise der Salzgehalt irgendwie im Organismus zur Geltung. Besonders günstig scheinen hier manchmal die Wirkungen bei der sogenannten visceralen Gicht.

Leicht alkalische Wasser werden seit Jahrhunderten bevorzugt vor allem Fachinger Wildunger bei visceralen Formen Wiesbadener Kochbrunnen Homburger Elisabethquelle Karlsbader Muhlbrunnen Küssinger Pacoczy Mergentheimer Karlsquelle usw. Maßgebend ist dabei der Gedanke daß der allerdings meist geringe Alkaliegehalt die Überführung der schwerlöslichen Harnsäure in ihre leichter löslichen Salze fördert. Dazu kommt wahrscheinlich die günstige Wirkung auf den Darm für dessen anreichende Tätigkeit gerade im Hinblick auf Analysen Untersuchungen stets gesorgt werden muß. Die Gelenkveränderungen der chronischen Gicht reagieren manchmal günstig auf die für Rheumatiker geeigneten Thermen (außer den genannten Wildbad Ragatz Aachen Teplitz und für sehr kräftige Kranke vor allem Pítyan). Eine günstige Wirkung stellt sich oft erst nach Monaten ein.

An Gesamtbedeutung steht die balneologische Therapie natürlich weit hinter der diätetischen und wohl auch der medikamentösen Behandlungsweise zurück. Wenn auch LEPWELLYN (2) sie im Gegensatz zu HEYCHER der zu für überflüssig hält als wichtigste Therapie des chronischen Stadiums betrachtet vorausgesetzt daß keine renalen und cardialen Komplikationen vorliegen.

o Die Bewegungs-therapie. Seit SYDENHAM wird dem Gichtiker — außerhalb der akuten Anfälle natürlich — immer wieder reichliche Körperbewegung zur Pflicht gemacht. Maßgebend ist dabei allgemein die Anregung des gesamten Stoffwechsels und der Zirkulation lokal die Mobilisierung der erkrankten Gelenke. Es muß unter allen Umständen ein starkes Gegengewicht für die sitzende Tätigkeit der meisten Gichtiker geschaffen werden. In welcher Weise die vermehrte körperliche Tätigkeit vollzogen wird ist dabei von untergeordneter Bedeutung. SYDENHAM rühmte aus eigener Erfahrung vor allem das Reiten. Sicherlich leistet jeder andere Sport vor allem Tennis Golf ja selbst Fußball und Puder ähnlich Gutes. Gicht ist bei Schwerarbeitern sehr selten (STEFF u. WENDT). Manche Bewegungsfanatiker gehen sogar so weit den ruhenden oder bereits in der Entstehung begriffenen akuten Gichtanfall durch starke körperliche Bewegung vor allem einen erschöpfenden Spritzgang zu kurbieren. Beweisen mag das auch gelingen obwohl im einzelnen der Effekt schwer zwingend zu beweisen sein wird. Ist erst

938 Die qualitativen Störungen des Eiweißstoffwechsels und ihre Behandlung.  
 einmal ein beträchtlicher Schmerz vorhanden so findet der Spaziergang von selbst sein Ende

In den Fällen in denen aus besonderen Gründen vor allem aus Rücksicht auf schwere Schädigungen der Zirkulationsorgane und der Niere eine aktive Bewegungstherapie sich verbietet müssen wenn irgend möglich passive Bewegungen und Massage zur Anwendung gebracht werden

§ Chirurgische Maßnahmen Zum Schluß noch ein kurzes Wort über die Frage chirurgischer Eingriffe Sie gelten zunächst der Beseitigung von Fokalfekten wie Tonsillitiden Zahngranulomen und anderen Eiterherden Es gibt zu denken daß Hooelen bei einem Kranken der in der Regel mehrere Gichtanfälle im Jahre hatte nach einer Tonsillektomie eine Anfallsfreiheit von 3 Jahren beobachtete Eingriffe an den Gelenken selbst kommen nach allgemeiner Ansicht nur in den seltenen Fällen in Betracht in denen durch schwere Tophi meist in Verbindung mit primären Gefäßveränderungen die Ernährung von Zehen und Fingern so schwer geschädigt ist daß sie der Gangran verfallen oder die Tophi durch Größe oder Sitz die Körperform oder die Gelenkfunktionen schwer beeinträchtigen Auch die Lastigkeit und Unreinlichkeit chronisch fester Tophi muß hin und wieder einmal durch Exstirpation beseitigt werden RIEDEL berichtete über 2 Kranke mit Podagra die er chirurgisch heilte Im allgemeinen raten die Chirurgen selbst wie z B DUCKWORTH ihn vertritt über das Ziel hinauszuweisen Bei jedem chirurgischen Eingriff gleichgültig wo und wie er vorgenommen wird ist mit der Auslösung eines akuten Gichtanfalls zu rechnen

## Literatur

### 1 Zusammenfassende Darstellungen des Gesamtgebietes

- ACHARD CH. Troubles de l'échange nutritif Som II Paris Masson 1909  
 BAUER and W. KLEMPERER Gout in Diseases of metabolism ed by G G Duncan 2 ed S 611 Philadelphia u London Saunders 1947 — HÄGGREN Th u A SCHUTTENHEIM Nucleinstoffwechsel und seine Störungen Jena Fischer 1910 — HÄGGREN Th Die Gicht u HÄGGREN Die Gicht ihre Ursachen u Bekämpfung München O Gmelin 1931  
 EISENBERG W. Die Natur und Behandlung der Gicht Wiesbaden Bergmann 1931  
 GARROD A B. The nature and treatment of gout and rheumatic gout London 1859 — LE GENDRE Troubles et maladies de la nutrition nouveau traité de médecine tom VII Paris Masson 1904 — GRAFE J. Disch med Wechr 10, 2 867 — GÖTTSCHEW F. Gicht u Rheumatismus Berlin Springer 1923 — GUTMANN A B and J F YU Gout a derangement of purine metabolism Adv Int Med 6 22 (1931)  
 HEYCH P S. Gout and Gouty arthritis (Alimenta med Ther in general Practice 1940) London Saunders 1945  
 KATZELL W. Ch u G P GAUDRY Die Gicht Documents rheumatica Geigy Sept 1936 — KATZELL W. Ch u G P GAUDRY Die Gicht Documents rheumatica Geigy Sept 1936 — KATZELL W. Ch u G P GAUDRY Die Gicht Documents rheumatica Geigy Sept 1936 — KATZELL W. Ch u G P GAUDRY Die Gicht Documents rheumatica Geigy Sept 1936  
 LANCEREAU F. Traité de goutte Paris Baillière 1910 — LÖFFLER W. u P KOLLER Die Gicht in Handb d inn Med 3 Aufl IV/ (1934) S 833 — LÖFFLER W. u P KOLLER Die Gicht in Handb d inn Med 3 Aufl IV/ (1934) S 833 — LÖFFLER W. u P KOLLER Die Gicht in Handb d inn Med 3 Aufl IV/ (1934) S 833  
 LUCKE H. Das Harnsäureproblem und seine klinische Bedeutung Frg inn Med 44 409 (1933)  
 MIVKOWSKI O. Gicht (Neue Deutsche Klinik 4 183) Berlin Urban u Sch arzenberg 1939  
 NOORDEN C. Gicht in C. V. NOORDEN's Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels Bd 2 Berlin Hirschwald 1907  
 SCHUTTENHEIM A. Die Gicht Hippokrates 749 (1936) — SCHUTTENHEIM A. Die Gicht Hippokrates 749 (1936) — SCHUTTENHEIM A. Die Gicht Hippokrates 749 (1936)  
 the nature and cure of gout podagra et hydrope London (1819) — SYDENHAM Th Opuscula omnia Tractatus de podagra et hydrope Leipzig 1910)  
 Medicum herausgeg von A. SUDHOFF Leipzig 1910)

- TALBOT T H Gout Oxford Univ Press (1943) — Gout and Gouty arthritis New York Grune and Stratton 1953 — THANNHAUSER S J Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten München Bergmann 1929  
 UMBER T Lehrbuch der Ernährung und der Stoffwechselkrankheiten Berlin und Wien Urban & Schwarzenberg 1975 — Die Stoffwechselkrankheiten in der Praxis 3 Aufl München Lehman 1939

## II Ein elarbesten

- a) Allgemeine Vorberkung n  
 GALEYUS C Gesamtausgabe seiner mediz Schriften von KURY Leipzig 1891—33 — ARRON A B The nature and treatment of gout and rheumatic gout London 1859  
 LESSACK zit bei LÖFFLER u KOLLER (Z) S 836  
 SYDENHAM Th Opuscula omnia Tractatus de podagra et hydrops London (1683) Deutsch Lehnker der Medizin Herausgeg von A. SUDHOFF Leipzig 1910

## b) Chemie und Physiologie der Nucleoproteide und ihrer Spaltprodukte

- FEYER zusammenfassende Darstellungen (Z)  
 HINCHOCK C and J H TALBOT Uric acid its role in biologic processes and the upon its physiologic pathologic and pharim agents Pharmacol Reviews 731 (1953) — Metabolism 4 (1953) — BROWN BUCHANAN and others Nucleic acids The chemistry and metabolism of nucleic acids von M D McLEROY and B GLASS Ed Baltimore Johns Hopkins Press 1950 — BRUGSCH Th u A SCHITTNEIDER Nucleinstoffwechsel und seine Grundlagen von Jona Fischer 1910  
 ARGENT E and S VISCHER Nucleoproteins nucleic acids and related substances Rev 32 303 (1950) — CRISTMAN A Purine and Pyrimidine metabolism Physiol Rev 32 303 (1950) — CHROMETZKA Fz Der Purinstoffwechsel des Menschen Erg inn 4 38 (1932)  
 ER H v Zur Biochemie der Nucleinsäuren und der Nucleoproteide Dtsch med Wachschr 60  
 X A Physiologische Chemie S 10. Hildberg Quelle und Meyer 1951 — Die Säuren u ihre biol Funktion Münch med Wchr 19 36 — FISCHER E Unter en in der Puringruppe 189 — 1906 Berlin Springer 1907 — FLOSSEYER G Der Stoffwechsel in OPIEHEIMERS Hdb der Biochemie 1. Aufl Ergänzung Werk 3 63 (1936)  
 VSTEIN J P Nucleoproteins Advances in protein metabolism I 208 New York 1944 — GULLAND J M and others Quant Biol 1 95 (1947)  
 ARSTEN E and REICHAARDT J of Biol Chem 163 105 (1947)  
 L A The Proteins and histones London and New York Saunders 1958  
 WSKEL M Nucleolytic enzymes The enzymes ed by J P Sumner and Myrbäck B I New York Acad Press 1951 — LEHNHARTZ E Chemische Physiologie 8 Aufl 87 u 386 Berlin u Heidelberg Springer 1948 — LEVENE P A and L W BASS Nucleic acids New York 1931 — LUCKE H Das Harnsäureproblem und seine klinische Bedeutung Erg inn Med 41 499 (1932)  
 SCHITTNEIDER A u A HARFUDER Der Nucleinstoffwechsel in OPIEHEIMERS Hdb d Biochemie 2 Aufl 8 58 (1924)  
 THANNHAUSER S J Der Nucleinstoffwechsel in Hdb d norm u pathol Physiol 1047 (1929)

## Ein elarbesten

- BARNES I W and R SCHORNHEIMER J of Biol Chem 161 123 (1943) — BEACH E F B MYCKES and A ROBINSON J of Biol Chem 149 431 (1943) — BEACH E F (1917) — BERGLUND M u A P FRISK Acta med scand (Stockh) 86 233 (1935) — BLOCK R J of Biol Chem 119 65 120 467 (1937) — BORRIV A C r Soc Biol (Paris) 101 99 (1930) — BROUWER MORTENSTEN A Acta med scand (Stockh) Suppl 81 (1937) — BROWN G B P M POLL and A A PLEUL Federat Proc 6 517 (1947) — BURIAN R u H SCHUR / physiol Chem 80 41 (1900)  
 McCARTY M J Gen Invol 13 (1947) — CASPERSON T u I THORELL Chromosoma (Heidelberg) 13 (1943) — CHATTEYER H Bull Soc chim Belg 53 118 (1940) — E J Frg Physiol 83 81 (1931) — CLAUDE A Sciences (Lancaster Pa) 91 77 (1940) — COHEN DAVIDSON J A and W KAYMOND Report 161 B of chem Soc (1947)  
 ELVTN D and D B SPRYSON J of Biol Chem 161 465 (1950)

FELIX K F SCHEEL u W SCHULER Z physiol Chem 180 90 (19.9) — FELIX K  
Klin Wochr 1930 7 — FELIX K & JONOUVE u K DIRR Z physiol Chem 11 187  
(1932) — FISCHER G Persönliche Mitteilungen  
GREENSTEIN J P and W J JENNETTE Cold Spring Harbor Symp Quart Biol 9 29  
GREENSTEIN J P and W V JENNETTE Symposium Soc Exper Biol 1 (1947)  
(1941) — GULLAND J M JORDAN and TAYLOR Symposia Soc Exper Biol 1 (1947)  
HAIN A Z Biol 83 511 2.5 (1936) — HAMMERSTEIN E and P REICHHARDT J  
Biol Chem 143 105 (1950) — HOPPE SEYLER A u G THIERFELDER Handbuch d  
physiol und pathologisch chemischen Analyse 9 Aufl Berlin Springer 19.4 — HORN  
ZENSKI J Wochr f Chem 11 1 (1931)  
JONES W J of Biol Chem 169 (1911)  
KALKAR H M J of Biol Chem 167 461 (1947) 167 477 (1947) — KARLSON J L  
H A BARKER J of Biol Chem 144 597 (1949) 1.5 891 (1949) — KOSSEL A Z phy-  
Chem 10 248 (1886) — KRAUSS E zit bei THANNHAUSER (Z) — KRELIGER u SALOMON  
7 physiol Chem 21 (1895) 24 (1897) — KUNITZ M J Gen Physiol 24 15 (1949)  
MIESCHER F Z physiol Chem 441 (1871) — MIRSKEY A E Advances in enzymology 3  
New York 1943 — MITCHELL H K and M B HOULAHAN Federal Proc 9 606 (1947)  
PLEUTL A and R SCHOENHEIMER J of Biol Chem 103 337 (1913) — SHERIN and RITTY  
SCHADE H u E BODEN Z physiol Chem 69 25 (1947) — SIEVER  
BERG J of Biol Chem 154 465 (1950) — SHUTE W W W ACERMAN V GORDON  
M G GETZENDANER and R H EALAN J Amer Chem Soc 69 25 (1947) — SIEVER  
CASPERSON and HANMARSTEN Nature (Lond) 141 12 (1935) — SIEVER u O  
Skand Arch Physiol (Berl u Lpz) 1 103 (1901) — STUEDEL H u ELLINGHAUS Z  
A M DELLUYA J of Biol Chem 166 395 (1946) — THANNHAUSER S J u DORT  
TAKAHASHI J Biochem (Tokyo) 16 463 (1932) — THANNHAUSER S J u CROVITZER Z  
MULLER Z physiol Chem 10 148 (1918) — THANNHAUSER S J u CROVITZER Z  
Physiol Chem 110 307 (19 0) — THOMAS K Z physiol Chem 144 94 (1935)  
VENNESLAND B Nitrogen and carbon Isotopes Their Application in vivo to the study of  
the animal organism Adv Biol a Med Physics 1 46 (1948)  
WALDSCHMIDT LEITE E Chem Mh 66 357 (1935) — WIEVER H Die Harnsäure Erg  
Physiol 1 55 (1902) 2 377 (1903)

c) Vorkommen und Ätiologie der Gicht

BONNET G F Rev Rheum 101 553 — BOTCHARD Leçons sur les maladies par rali n  
tissement de la nutrition Paris Masson 1890 — BREEMAN J V Frosch de intern Conor  
scand (Stockh) 100 81 (1941)  
CANTANI Specielle Pathologie und Therapie der Stoffwechselkrankheiten Berlin 1880 —  
COHEN A Amer J Med Soc 19 483 (1936) — CULLO W Anfangsgrunde der Armei  
wissenschaft Aus dem Englischen übersetzt Leipzig 1779  
DEBRAND FARDEL zit bei LE GENDRE (Z)  
FERMANN zit bei SCHITTENHELM (Z)  
FALKENSTEIN Lat bei C v NOORDEN (Z) — FLETCHER P B In W OSLER and  
T M CREE A system of medicine II 779 London 1915  
GAIRDNER Die Gicht deutsch von C BRAUN Wiesbaden 1898 — GUDZENT F u  
E HOLZMANN Z klin Med 106 117 (1927)  
HARTHAUT F Vererbung und Konstitution bei Allrgie Im Lehrbuch von HANSEN u  
BERGER Allergie Leipzig, Themo 1940 — HARTLEB J Zbl lath 9 195 (1914) —  
HEINE J Tijdschr Nederl Indus 6000 (1933)  
Genee k Tijdschr Arch klin Med 150 13 (19 6) — KUTZELL W C and others (USA)  
KRAUS F Dtsch Arch Rheumal.ongreß in Scheremingen 13—17 6 (1935)  
Bericht auf dem 3 europ Rheumal.ongreß in Scheremingen 13—17 6 (1935)  
LECORCHÉ Trait de goutte forms diagnosis and treatment 3 Aufl New York Wood  
LUFF A P Gout its pathology and treatment of the Diabete calculis etc London 19  
1917 — Die Gicht deutsch von Wichmann Berlin 1900  
MAGNUS LEVY A Z klin Med 3f (1893)  
PROUT An inquiry into the nature and treatment of the Diabete calculis etc London 19  
RAMIREZ C L hérédité goutte e Thèse de Paris 1933  
SÉRANE J Pres n méd 19 3.4 u mit R BONNOT 6 307 (1934) — SCODANORE  
Natur und Heilung der Gicht Deutsch von Hesse Halle 1819 — STIERLIN zit bei LUCHT  
WITZ R STEINWITZ (Z) — STROSC Versuch einer Ontologie und Therapie des Diabetes mellitus  
Berlin 1823  
TRAUT F FAND and others J Amer Med Assoc 10f 591 (1934)  
VERSCHUER O v Erbpathologie 2 Aufl Dresden u Leipzig Steinkopf 1937





Spezielle Pathol u Ther innerer Erkrank herausg von ARALD BRÜSCH 9. v. T. Berlin Urban & Schwarzenberg 1921.

FRITZGER W. Berl klin Wschr 1891 III 1596 15 1911 50 — POMMER G. Histologische Untersuchungen über Gelenkgicht. Jena Fischer 1920 — Klin Wschr 1929 6 (kurz zusammenfassend).

RYNDLERSCH L. Virchows Arch 171 361 (1903)

SCHMIDT M. B. Ablagerung harnsaurer Salze in KREHL MARCHELHANS Handb d allgem Pathol 3 266 (1901)

TRAUT E. F. and others J Amer Med Assoc 156 591 (1924)

WICK L. Wien med Wschr 1905 II

### b) Die Stoffwechselpathologie und Pathogenese der Gicht

(Vergleiche hierzu auch die Literatur zu Kap b)

(Chemie und Physiologie der Nucleoproteide)

ABDERHALDEN F. u. S. BUADEZ III exper Med 63 1 (19-9) — Med Klin 1900 1 — ABL. F. Pharmakologische Beeinflussung der Harn ausscheidung. Inaug Diss Leipzig, Vogel 1913

BAAS Verh dtsch Ges inn Med S 196 (1913) — BECKMAN H. Dtsch Arch klin. Med 180 39 (1921) — BENEDICT J. W. P. H. FOSCHAU and DE WITT STETTEN Jr

J of Biochem 181 163 (1919) — BERGER W. Gelenkalergie und verwandte Störungen in BERGER und HANSEN All rgr 1 Aufl Leipzig Thieme 1940 — BRÄLUND M. and

A. H. FRISK Acta med scand (Stockh) 86 237 (1911) — BREN F. J. and M. ZUCKER Ann rheum Dis 14 403 (1925) — BRINER Th and others Metabol 4 174 (1905) — BUTZ M.

and SCHAUDE J. pract Chem 106 108 (1907) — BOU RIV A. u. GRILBACH Biochem Z 101 184 106 190 (1920) — BROCKNER MORTSEV J. Medicine (Baltimore) 19 181

(1940) — BRÜSCH Th. Aussprache über die Diagnose u Behandlung der Gicht usw. Med. Klin 1011 13 — BRÜSCH Th. u. DRESCH F. H. LEWY Z exper Path u Ther 21 308

20 202 (1921) — BRÜSCH Th. u. ROTHES Klin Wschr 19 149, — BURGER M. u. SCHWEINER Arch exper Path u Pharmacol 74 303 (1913) — BUSLEY R. u. H. SCHUR

Wiggers Arch 94 273 (1903)

CECIL BARR u. E. DU BOIS Arch Int Med 29 583 (1922) — CHROMPTZKA u. SCHNORR Z exper Med 80 2 8 (1931) — COOMES F. S. L. J. PECORA E. THOROGOOD COAGULATION

and J. H. TALBOT J Clin Invest 19 520 (1940)

FOLIN O. H. BERGLUND and C. DERRICK J of Biol Chem 60 561 (1924)

GEREN W. and others J of Biol Chem 183 21 (1950) — GRAFE E. Med Kl 1941 1910 —

Schweiz med Wschr 1940 441 — GUDZENT F. Z physiol Chem 60 III 39 (1903)

HARRAVY J. J Amer Med Assoc 89 103 (1914) 139 70 (1919) — HEYDKAMP Z klin Med 100 83 (1927) — HIS W. H. Dtsch Arch klin Med 64 156 (1900)

JOYATOWSKI Z physiol Chem 40 371 (1904)

KLEYBERT D. Z klin Med 89 — KUBNAT J. u. M. SCHERING Klin Wschr 1940 65

LICHTWITZ L. u. CZORTTZER Z klin Med 104 1 (1908) — LOEWENHARDT Klin Wschr 1922 2319

MAGNUS LEVI A. Z klin Med 36 (1898) — MULLER A. F. u. W. BAUER Schweiz med Wschr 1903 1403 — Semaine Hop Path Biol etc 1906 517

POMMER G. Histolog Untersuchungen über Gelenkgicht. Jena Fischer 1920

REINWEIN M. Arch exper Path u Pharmacol 152 149 (1933) — ROBERTSON HICKS and MARSTON Austral J Exper Biol u Med Sci 4 195 (1927) — ROSENFIELD G. Klin Wschr 1944 47

SCHADE Z klin Med 90 1 (1922) — SCHITTENHELM A. u. HARFODER Z exper Med 24 34 (1912) — SCHITTENHELM A. u. WATVAT Z physiol Chem 171 174 (1907) —

SCHITTENHELM A. Aussprache über die Diagnose und Behandlung der Gicht usw. Med. Klin 1941 6 — SLYKE D. VAN zit nach LOFFLER u. KOLLER (Z S 947) — STRINZ Dtsch med Wschr 1914 903 — STEUDEL H. u. R. FREYER Z physiol Chem 120 744

(1922) — STEUDEL H. u. FLEINGHAUS HOFFE SEYLER Z 127 291 (1923) — STEUDEL H. Z physiol Chem 114 67 (1903)

TILLYHAYSEN V. Dtsch med Wschr 1906 493 — METANOLISM u. 582 (1936)

UMBER F. Dtsch med Wschr 1901 216 740

WESTWORTH and McCLEURE Arch Int Med 21 III (1918) — WIECHOWSKI W. u. WIEBER Hofm Beitr II 47 290 (1907) — VIDAL ABRAMI et JULTEAU Presse med 1900 86 —

DE WITT STETTEN Jr Bull New York Acad Med 28 684 (1952) — WOLFGUTTE u. SCHAFER Klin Wschr 1929 29 — WYNGAARDEN J. B. and DE WITT STETTEN Jr J of Biol Chem 903 II (1903)

ZWAPENSTEIN H. Biochem J 20 307 (19 8)

### c) Prognose

LEBESOULLETT Münch med Wschr 1903 11 6

SÉRANE J. and R. BONNIOT Presse med 1941 507 — SPITZ H. O. STENCKOCKER, S. SCHWARZ and M. SCHITTOWZ Amer J Med 6 513 (1949)

1) *Thérapie du Gicht*

BARTELS E C Ann Int med 18 21 (1943) 42 1 (1944) — BELART W Dtsch med Wschr 1943 129 — Munch med Wschr 1943 564 — BIRCHER BENNER Grundzüge der Ernährungstherapie 4 Aufl Berlin Saller 1946 — BOGGER W P and others Amer J med Sci 94 493 (1947) — BOLAND E W Calif Med 40 (1940) — BOUCHARD Leçons sur les maladies par rallentissement de la nutrition Paris 1890 — BROCHER MORITSEY A Acta med scand (Stockh) 106 81 (1941) — BRYCE D A Proc Amer Pharm Assoc 1 (1934) — BUCHBORN E u M WEYK Klin Wschr 1944 564 — BUCHER O Z Zellforsch 99 283 (1939)

CALLAHAN and INCHAM Med Rec 149 167 (1939) — CANTANI Spec Pathol et Therap der Stoffwechselkrankheiten Deutsch von S HAHN Berlin 1890 — COSTE F GRIGAUT et M LA MOTTE Presse med 1944 727

DAVIS J H jr and BARTFIELD Amer J Med Sci 918 (1944) — DOHRN A Z physiol Chem 96 130 (1913) — DUCKWORTH D A treatise of gout London 1890

EICHWOLZ F Lehrbuch der Pharmakologie 8 Aufl S 209 Berlin Göttingen und Heidelberg Springer 1944 — ELKINTON J R u D HUNT and others J Amer Med Assoc 141 18 (1949)

FALKENSTEIN zit bei UMBER (Z) — FEINZ F Wien med Wschr 1940 45/46 — FRIEDLANDER P W J Amer Med Assoc 140 11 (1941)

GRAHAM W and J B ROBERTS Ann rheum Dis 13 16 (1953) — GUDZENT F Ther Gegenw Dez 1910 — GUTMAN A B and T F L Amer J Med 9 4 (1950) — Adv Int Med 6 97 (1950) — Amer J of Med 13 744 (1952)

HAIG Harnsäure als Faktor bei der Entstehung von Krankheiten deutsch von BIRCHER BENNER (1910) — HEILNER Munch med Wschr 1914 907 191 933 1918 983 — HELLMANN L Science (Lancaster Pa) 109 280 (1949) — HENCH P S J Amer med Assoc 118 453 (1941) — HENCH P S E C KENDALL SLOCUMS and H F POLLEY Prelim Report Proc Staff Med Mayo Clin 4 181 77 (1949) — HENCH P S In Cecile a Loeb Textb Med 9 Aufl (1951) — HIS W Ernährungsther d Gicht Z arzt Fortbildg 0 (1909) — Berl klin Wschr 1911 5 — HOLLER F Aussprache über Diagnose und Behandlung der Gicht Med Klin 1941 99

ISMAIL and others Oklahoma State Med Assoc J 4 493 (1949)

KOVIK FR zit bei ERSTEIN — KRACKE Amer J Clin Path 1 11 (1931) — KUNZ J u M SCHIERING Klin Wschr 1940 70 — KUTZEL W C and others J Amer Med Assoc 149 7 9 (1952)

LAZARUS P Dtsch med Wschr 191 8 — LEIBHOLZ zit bei TALBOT (Z) — LORWE J Therap Halbmischr 1 (1940)

MARGULIS H M and P S CAPLAN J Amer Med Assoc 147 756 (1950) — MASON F G W Brit J Radiol 29 539 (1952) dort ältere Lit — Ann Rheum Dis 13 140 (1954) — MEYER BISCH J Klin Wschr 1944 19 — WILLENBORG W u Klin Wschr 1939 1098

NICOLAÏER A u A DOHRN Dtsch Arch klin Med 93 331 (1908) — NOORDEV C v Die Gicht in C v NOORDEVs Hdb der Pathol des Stoffwechsels 2 Berlin Hirschwald 1907

OPPENHEIMER E H and H G KUNKEL Bull Johns Hopkins Hosp 11 40 (1943) — PLEHN Dtsch med Wschr 1914 3 — POLLACK Dtsch Arch klin Med 88 2 4 (1907)

QUICK A J J of Biol Chem 101 475 (1933) — RETZLAFF T Infoka Klin Wschr 1944 1947 — PIEDDEL zit bei UMBERG (Z) — ROSKINBERG F J Amer Geriatr Soc 9 29 (1944) — RUTLEDGE D J and R F BEDARD Proc Staff Med Mayo Clin 1 149 (1937)

SCHMID J u G BESSAU Ther Mh 116 (1910) — SCHULTE F Dtsch med Wschr 1940 710 — SRIES T B and R E STONE S Afric Med J 4 70 (1949) — STARKENSTEIN E Biochem Z 100 139 (1940) — STENZEL zit nach WILHELM — STEFF W u G WENDT Med Klin 1941 1008 — STEFF W J KUNAU u H SCHRODER Die Vitamine und ihre klinische Anwendung, Aufl I Bd 3 191 Stuttgart Enke 1940 — SYDENHAM TH Opuscula omnia Tractatus de Podagra et hydrope London (1683)

THORNTON G W T B BATES and others New England J Med 91 5 (1949)

ULLMANN H Exper Med 3 319 (1943)

VENZNER Dtsch med Wschr 1940 494 — VORHAUS M G and M L KRAHNER Trans Amer Th Soc 84 109 (1939)

WEINTRAUD Ther Gegenw 1911 3 — WEDAL Presse med 1944 86 — WILHELM G Schweiz med Wschr 1949 5 7 — WOLFSON W A and C COHN Proceed of the first clinical ATCH Conference Philadelphia The Bl Liston Comp 1940 — WOLFSON W Q and others J Michigan State med Soc 49 1048 (1950)

YET T F and A B CUTMAN Amer J of Med 11 64 (1941)

## 2 Störungen im Abbau cyclischer Aminosäuren und ihre klinischen Erscheinungen

Von den vielen zum Teil sehr kompliziert gebauten Aminosäuren sind es nur 2 das Phenylalanin und das Tyrosin bei denen Abbaustörungen in seltenen Fällen vorkommen und zu Krankheitserscheinungen Anlaß geben können. Obwohl das Tryptophan auch einen Benzolring enthält und eine noch kompliziertere Formel hat kennen wir bisher keine Stoffwechselanomalie auf diesem Gebiete. 1 Tryptophan wird über die Kynurensäure, 2 Tryptophan wahrscheinlich über Indolbrenztraubensäure abgebaut.

Die Anomalien des Phenylalanin Tyrosinabbaus sind die Alkaptonurie sowie die außerordentlich seltenen Fälle von Tyrosinose, Phenylketonurie, Hydroxyphenylketonurie und Hydroxyphenyllacticurie, Oligophrenie, phenylpyruvica und der Albinismus.

HALL, RAWLS u. SIDENFICKER hielten (1946) für möglich, daß besonders bei der Alkaptonurie außer der Homogentisinsäure noch andere aromatische Aminosäuren im Harn auftreten, ohne daß es bisher gelungen ist, sie zu analysieren. Über den Intermediärstoffwechsel der beiden aromatischen Aminosäuren Phenylalanin und Tyrosin und seine Blockierung orientiert gut die folgende Tabelle mit ihren wohl zum Teil noch etwas hypothetischen Formelbildern von SCHREIER u. PLUCKHORN (1952).

### a) Die Alkaptonurie

Die Bedeutung dieser außerordentlich seltenen Erkrankung liegt weniger auf praktischem als auf theoretischem Gebiet. Obwohl man annehmen darf, daß es sich nicht um ein Leiden der Neuzeit handelt und G. A. SCHREIBNER (1584), SCHENK (1609) sowie LUSTANUS (1649) Fälle beschrieben hatten, die wohl in dieses Gebiet gehören (Lit. bei K. SCHREIER), führte erst vor fast 100 Jahren die scharfsinnige Beobachtungsgabe eines deutschen Arztes zu ihrer Entdeckung. BOEDKER fiel 1859 bei der Untersuchung des Urins eines kachektischen Diabetikers auf, daß beim Zusatz von Alkali von der Oberfläche her eine braune Verfärbung eintrat. Er überblickte sofort, daß hier eine besondere neue Stoffwechselstörung vorliegen mußte und belegte sie mit dem indifferenten Namen Alkaptonurie (von Alkali und  $\kappa\alpha\tau\epsilon\iota\nu$  = fassen). Die Reaktion ist so sinnfällig und überraschend, daß sie kaum übersehen werden kann.

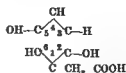
### a) Stoffwechselpathologie

Außer der charakteristischen Verfärbung des alkalisch gemachten oder durch ammoniakalische Zersetzung alkalisch gewordenen Urins ist die reduzierende Wirkung sehr wichtig. Sowohl die Trommersche wie die Fehlingsche Probe fallen positiv aus, auch ammoniakalische Silberlösung wird reduziert, dagegen nicht alkalische Wismutlösung (NIELANDERSche Probe). Weitere Unterschiede gegenüber dem Zucker sind Eintreten der Reaktion auch in der Kalte sowie Fehlen von optischer Aktivität und Garfähigkeit, ferner das Auftreten einer flüchtigen Blaufärbung nach tropfenweisem Zusatz verdünnter Eisenchloridlösung. Verwechslungen von Alkaptonurie mit Diabetes sind bei diesen eindeutigen Eigenschaften heute kaum mehr möglich.

Die Frage, ob der Entdecker der Alkaptonurie nicht einem Irrtum verfiel, wenn er bei seinen Kranken gleichzeitig noch einen Diabetes diagnostizierte, läßt sich heute wohl nicht mehr mit Sicherheit entscheiden.

Der Träger dieser merkwürdigen Eigenschaften ist nach der grundlegenden Untersuchung von BAUMANN u. WOLKOW ein Tyrosinderivat, die Hydrochinonesäure.

saure (<sup>2</sup> Dioxypyphenyl Essigsäure) oder Homogentisinsäure mit der Formel



Die Verfärbung ins Braune ist an das Vorhandensein von Alkali (Ammoniak) und von Luftsauerstoff geknüpft. Auch rote bis rotviolette Farbtöne können entstehen die sog. Alkaptochromreaktion, deren Bedingungen C. TH. S. MOYER sowie KARSCH u. NEMET studierten. Letztere konnten auch durch verschieden starke Wasserstoffsuperoxydeinwirkungen eine große Reihe von Farbtönen vom tiefen Schwarz bis zur völligen Entfärbung erzielen. KARSCH u. NEMET fanden, um ungebrannten Kalk auf den der Ätherextrakt alkaptonurischer Urine getropft wird, ein sehr feines Reagenz, das noch in 0,1 %iger ätherischer Lösung deutliche Blaufärbung des Kalkes hervorruft. BAUMANN arbeitete unter Benützung der Silberreduktion in der Kälte ein quantitatives Bestimmungsverfahren aus.

Später ist von MFTZ sowie LIEB u. LANYAR auch eine jodometrische Bestimmung angegeben worden, die darauf beruht, daß Jodzusatz zu einer alkalischen Homogentisinsäurelösung diese quantitativ in Chinonessigsäure überführt. Bei Ansäuerung verläuft dann unter Ausscheidung der zur Oxydation notwendigen Jodmenge, welche mit Thio-sulfat zurücktitriert wird, der Iodozess wieder in der umgekehrten Richtung.

Um die Aufdeckung des Wesens dieser merkwürdigen Störung des intermediären Eiweißstoffwechsels haben sich vor allem BAUMANN, ANDERHALDEN, O. NEUBAUER, FRIEDMANN, KNOOI, TALTA, ENBDLN, DARIN, FROMHERZ u. HERMANN'S [Darstellung des intermediären Eiweißstoffwechsels bei O. NEUBAUER (Z)] und in den letzten Jahren FELIX u. Mitarb. verdient gemacht [Weitere Lit. bei H. OETZFL (Z) u. SCHREIER (Z)]. Das Rätsel der Anomalie nach der physiologisch-chemischen Seite kann heute als weitgehend, wenn auch noch nicht als vollständig gelöst betrachtet werden.

Nicht das gesamte Phenylalanin bzw. Tyrosin wird beim Alkaptonuriker als Homogentisinsäure ausgeschieden, sondern der Teil, der den Weg über die Hydrochinonessigsäure nimmt. Daher werden beide Aminosäuren selten quantitativ als Homogentisinsäure beim Alkaptonuriker wiedergefunden. Daß an dieser Stelle auch beim Normalen eine gewisse oxydative Schwäche vorliegt, zeigte ANDERHALDEN, als er auf Verfütterungen von 50 g l Tyrosin auch beim Gesunden Homogentisinsäure im Harn fand. Es handelt sich also bei der Alkaptonurie anscheinend um ein mindestens teilweises Stehenbleiben des intermediären Aminosäurenabbaus auf einer an und für sich auch normaliter durchlaufenen Zwischenstufe.

FELIX u. ZORN haben auf S. 947 auf Grund von Abbauprobeversuchen von Phenylalanin und Tyrosin mit Leber- und Nierenbrei bzw. entsprechenden Extrakten noch einen 3. Abbauweg wahrscheinlich gemacht, der durch die Formelfolge charakterisiert ist:

Daß das l Tyrosin die entscheidende Substanz ist, geht vor allem auch aus den wichtigen Untersuchungen von LANYAR (1942) hervor. Dieser konnte bei Mäusen durch langdauernde tägliche Gaben von l Tyrosin und l Phenylalanin experimentell eine Alkaptonurie erzeugen, während das mit den entsprechenden d Aminosäuren nicht möglich war. Sie werden anscheinend auf bisher noch unbekannten Wegen abgebaut. Die erst nach wochenlangen Gaben eintretende Alkaptonurie wird von LANYAR wohl mit Recht auf eine Erschöpfung des den normalen Abbau



Tamil und nicht zu erlitten. Zerstört aber schon seit vielen Jahren in sehr lockeren Beziehungen zu seinen nächsten Angehörigen. In seinem 1. Lebensjahre sei angeblich zuerst von seinem Elternpaar ein brauner Urind beobachtet worden. Von 1899—1911 mit Unterbrechungen auf Weltreisen im Ausland. Erster typischer Gichtanfall im rechten Großzehengelenk 1903, später häufige Wiederholungen auch in anderen Gelenken. Im Kräfte wurde er in konstante, später häufige Beobachtungsstationen wegen seines braunen Urins für einen Symptomen gehalten, ohne daß die Natur der Störung aufklärt wurde.

Nach dem ersten Weltkreisezug jeder seiner großen Reisen 1914 in Mexiko schwere Malaria (durch Salvarsan geheilt). Februar 1930 Bruch der rechten Kniegelenke mit anschließender Operation. Nach dem Bruch der rechten Kniegelenke zum ersten Male Stellung der Diagnose Alkaptonurie. Wegen des langen Leidens Zunahme der Fettleibigkeit und Auftreten von Ödemen. In den letzten Wochen vor der klinischen Aufnahme Auftreten von Blutergüssen im Urin ohne Schmerzen besonders nach alcoholischem Exzesse. Wegen eines akuten Gallensteins anfalls mit peritonealer Reizung und typischen Beschwerden. Am 1. Oktober 1930 in die Klinik aufgenommen.

Befund: 60 kg schwerer 163 cm großer Mann mit Temperaturen bis 38°. Sehr fettig, besonders am Stamm. Deutliche Ikterus (14 mg Bilirubin im Blut). Urin Blau 42 mg. Herzmaße: M 50 M 11 cm regelmäßig. Blutdruck 140 mm Hg. Leber im ganzen aufgetrieben, starke Iktusspannung, rechte Leberhandbreite unter dem Rippenbogen, fühlbar deutlich sehr empfindlich. Resistenz in der Gallenblasengegend. Harnsäurezone darüber nicht fühlbar. Im Urin Alb + (Flockung). Gallenfarbstoffe Erythro- und Leukocyten sowie granulierte Zylinder Urinfarbe durch die Summation von Gallenfarbstoffen und Homogentisinsäure schon bei mäßigem schwarzbraun nach kurzem Stehen nahezu völlige Schwarzfärbung. In den folgenden Tagen Abklingen der Temperatur und der schweren akuten Colicolytische Grundumsatz — 17°.

Im ersten Urin 17.3 g N und 7.3 g Homog. Q  $\frac{H}{N} = 100$  43. Q-otienten zunächst unabhängig von der Art der Ernährung (gemischte Kost, eine weiche und eine weiche Kost) zwischen 40—50. Fieber und akute Lebercolicolytische Beschwerden, die keine Änderung bei Hunger und Unterernährung, ohne Kohlenhydrate Absinken auf 16.4. Zulagen von H<sub>2</sub>S werden etwa zu 0° verbrannt.

Eine Fermenttschwäche für die Spaltung von Homogentisinsäure im Blut konnte nicht festgestellt werden. Bemerkenswert in diesem Falle ist das Zusammenfallen der Alkaptonurie mit zwei anderen Stoffwechselkrankheiten (Gicht und Lebercolicolytische) und die Konstanz des Q-otienten unabhängig von den sonstigen interkurrenten Krankheiten.

Die Krankheit ist meist angeboren, begünstigt durch Blutsverwandtschaft und vererbt sich auch Geschwister sind oft recessiv betroffen wie wir aus zwei weiteren Fällen unserer Beobachtung wissen. UMBER (Z) gibt einen charakteristischen Stammbaum aus dem die Vererbung ersichtlich ist. Von 8 Kindern eines alkaptonurischen Vaters waren 4 nachweislich alkaptonurisch, davon 3 schließlich während sonst Männer mehr betroffen sind als Frauen.

Die ersten Erscheinungen des Leidens melden sich gewöhnlich schon sehr früh. Das Auftreten von schwarzen oder braunen Flecken an den Windeln alarmiert oft schon die Mutter solcher Säuglinge.

Jahre ja viele Jahrzehnte hindurch können außer dem charakteristischen Harnbefunde jegliche Beschwerden oder objektiv erkennbare Manifestationen der Krankheit fehlen. Die Homogentisinsäureausscheidungen können nach UMBER bis zu 20 g täglich betragen. Diese harmlosen Verläufe eigentümlichkeiten haben vielfach der Alkaptonurie die Bezeichnung einer harmlosen Stoffwechselanomalie nicht einer wirklichen Krankheit eingetragen. Dies mag auch für einen großen Teil der Fälle zutreffen, aber nicht für alle. Die Krankheit kann auch ein sehr ernstes Aussehen gewinnen. Gewisse Körpergewebe bekommen im Laufe der Zeit eine auf fallende Affinität zu dem pathologischen Stoffwechselprodukt. Interessanterweise sind es wieder die gleichen Gewebe, in denen sich auch bei der Gicht die Harnsäure ablagert, die Knorpel der Gelenke und ihre Anhangsgewebe. GROSS und ALLARD zeigten schon früher, daß im Gegensatz zu anderen Gelenken Knorpel in seiner Lösung von Homogentisinsäurem Natrium ziemlich rasch sich schwarz. Im Gegensatz zur Gicht erkrankt aber oft das ganze Knorpelsystem des Körpers.

sogar eine Hemmung des Abbaus bei Zusatz von Alkaptonurikerserum zu normalem Serum. Die Wiederholung dieser Versuche mit verbesserter Methodik durch LANYAR u. LIEB ließ allerdings keine sicheren Differenzen zwischen normalem und alkaptonurischem Serum erkennen, auch konnte ein farbloses Oxydationsprodukt der Homogentisinsäure (Oxyal alapon von KATSCHE u. STERN) nicht nachgewiesen werden. Nach diesen widersprechenden Untersuchungen muß also die Frage von auch im Blutserum sich vorfindenden Fermenteigentümlichkeiten in suspensio bleiben. Der Nachweis der Homogentisinsäure im Blut ist KATSCHE u. METZ gelungen.

Zahlreiche Untersucher (vor allem ABDERHALDEN u. Mitarb. LANGSTEIN u. MEYER, NEUBAUER, FALTA, MITTELBACH, KATSCHE u. a. Lit. bei LICHTWITZ (Z), THANNHAUSER (Z) u. OETTEL (Z)) haben sich bemüht, durch quantitative Stoffwechselversuche die Faktoren kennen zu lernen, die auf die Größe der Homogentisinsäureausscheidung von Einfluß sind. Dabei zeigte sich, wie es von vornherein zu erwarten war, eine starke Abhängigkeit von dem Eiweißumsatz, wobei es gleichgültig ist, ob Nahrungs- oder Körperweiß zerfällt. Eine stets instantane Beziehung zwischen Homogentisinsäure- und N-Gehalt des Harns ließ sich aber nicht aufdecken. Zum Teil hing das natürlich mit dem wechselnden Gehalt der verfütterten Eiweißkörper an aromatischen Aminosäuren zusammen (FALTA). Ganz aus dem Rahmen fielen jedoch die Versuche im Hungerzustand. Schon MITTELBACH fand im Hunger unverhältnismäßig niedrige Werte der Homogentisinsäureausscheidung; bei kohlenhydratarmer Kost sah MATEJKA sie ganz verschwinden. In den interessanten Beobachtungen von KATSCHE an einem alkaptonurischen Kinde war das gleiche der Fall. Hier bestanden unverkennbare Beziehungen zur Ketonurie. Mit zunehmender Acetonausscheidung sank die H—S Abgabe ab bis zum Verschwinden. Da die Ketonkörperbildung im wesentlichen von der Höhe des Kohlenhydratumsatzes beherrscht wird, so steht wenigstens beim Kinde das allerdings besonders leicht zur Ketonurie neigt, die Alkaptonurie im Hunger und bei kohlenhydratfreier Kost in weit stärkerer Abhängigkeit von der Intensität des Kohlenhydratumsatzes wie der Eiweißverbrennungen. Dabei läßt sich schwer entscheiden, ob die verminderte Kohlenhydratverbrennung oder die vermehrte Ketonkörperbildung der entscheidende Faktor ist. Wodurch es in diesen Fällen zur Sistierung der Homogentisinsäurebildung kommt, ist vorläufig noch unauflösbar. Gerade im Hinblick auf gewisse Formelbilder von FROMMERZ u. HERMANNs liegt die Annahme am nächsten, daß durch die Acetonkörperbildung der Abbau der aromatischen Aminosäuren in steigendem Maße auf dem Wege über die Dioxyphenyllessigsäure erfolgt. Ob dabei chemische Gleichgewichte eine entscheidende Rolle spielen, wie LICHTWITZ (Z) meint, ist schwer zu entscheiden. Am Ende der Reihe stehen aber sicher Acetessigsäure,  $\text{CO}_2$  und vielleicht Ameisensäure. Beim Erwachsenen bleibt nach den Beobachtungen von LIEB das Absinken der Homogentisinsäureausscheidung im Hunger aus. In dem von uns untersuchten Falle (vgl. unten) war die Einwirkung allerdings deutlich, wenn auch nicht so stark wie in KATSCHEs Fall.

### β) Klinische Symptomatologie

Die Alkaptonurie ist ein außerordentlich seltenes Leiden. BAGNAI konnte bis 1929 nur 126 Fälle zusammenstellen. A. WHITE schätzt 1947 die Zahl auf mindestens 200 Fälle.

Von 3 eigenen Beobachtungen an unserer Klinik sei die folgende von RERNWEIN näher bearbeitete hier kurz geschildert.

54-jähriger Geograph P. Z. Starke erbliche Belastung väterlicherseits mit Fettleucht, Gicht und Rheumatismus. Positive Angaben über das Vorkommen von braunem Urin in seiner

Familie sind nicht zu erhalten. Z steht aber schon seit vielen Jahren nur in sehr lockeren Beziehungen zu seinen nächsten Angehörigen. In seinem 1. Lebensjahre sei angeblich zuerst von seinem eigenartigen braunen Urin die Rede gewesen. Von 1899—1911 mit Unterbrechungen auf Weltreisen im Ausland. Erster typischer Gichtanfall im rechten Großzehengelenk 1903 später häufige Wiederholungen auch in anderen Gelenken. Im Kriege wurde er in Konstantinopel in einem Beobachtungslazarett wegen seines braunen Urins für einen Simulanten gehalten ohne daß die Natur der Störung aufgeklärt wurde.

Nach dem ersten Weltkriege wie ler mehrere große Reisen. 1914 in Mexiko schwere Malaria (durch Salvarsan geheilt). Februar 1930 Bruch der rechten Kniescheibe mit anschließender Operation in Kalkberg bei Berlin. Damals angeblich zum ersten Male Stellung der Diagnose Alkaptonurie. Wegen des lang in Liegens Zunahme der Fettleibigkeit und Auftreten von Öleminen. In den letzten Wochen vor der Klinikaufnahme Auftreten von Blutgerinnseln im Urin ohne Schmerzen besonders nach alkoholischem Exzeß. Wegen eines akuten Gallensteinanfalls mit peritonealer Reizung und typischen Beschwerden am 8. Oktober 1930 in die Klinik aufgenommen.

Befund 9 kg schwerer 163 cm großer Mann mit Temperaturen bis 38°. Sehr fettleibig besonders am Stamm. Deutlich ikterisch (14 mg Bilirubin im Blut). Urin Blute = 42 m. o. Herzmaße Nr = 50 MI — 11 cm regelmäßige Aktion 140 mm Hg. Leib im ganzen aufgetrieben. starke Rektusspannung rechts. Leber handbreit unter dem Rippenbogen fühlbar. deutliche sehr empfindliche Resistenz in der Gallenblasengegend. HAZ über Zone darüber Milz nicht fühlbar. Im Urin Alb + (Flockung). Gallenfarbstoffe Erythro und Leukocyten sowie granulierten Zylinder. Urinfarbe durch die Summation von Gallenfarbstoffen und Homogentisinsäure schon beim Entleeren schwarzbraun nach kurzem Stehen nahezu völlige Schwarzfärbung. In den folgenden Tagen Abklingen der Temperatur und der schweren akuten Cholezystitis. Grundumsatz — 170.

Im ersten Urin 17.3 g N und 7.3 g Homog. Q —  $\frac{H \cdot 100}{N}$  435. Quotienten zunächst un-

abhängig von der Art der Ernährung (kohlensäurehaltige und eiweißreiche Kost) zwischen 40—520. Fieber und akute Leberschädigung bringen darin keine Änderung. Bei Hunger und Unterernährung ohne Kohlenhydrate absinken auf 104. Zulagen von H—S werden etwa zu 0% verbrannt.

Eine Fermentschwäche für die Spaltung von Homogentisinsäure im Blut konnte nicht festgestellt werden. Bemerkenswert in dem Falle ist das Zutreffen der Alkaptonurie mit zwei anderen Stoffwechselkrankheiten (Gicht und Lebergallenleiden) und die Konstanz des Q völlig unabhängig von den schweren interkurrenten Krankheiten.

Die Krankheit ist meist angeboren, begünstigt durch Blutsverwandtschaft und vererbt sich auch Geschwister sind oft recessiv betroffen wie wir aus zwei weiteren Fällen unserer Beobachtung wissen. UMBER (Z) gibt einen charakteristischen Stammbaum aus dem die Vererbung ersichtlich ist. Von 8 Kindern eines alkaptonurischen Vaters waren 4 nachweislich alkaptonurisch davon 3 weiblich während sonst Männer mehr betroffen sind als Frauen.

Die ersten Erscheinungen des Leidens melden sich gewöhnlich schon sehr früh. Das Auftreten von schwarzen oder braunen Flecken an den Windeln alarmiert oft schon die Mutter solcher Säuglinge.

Jahre ja viele Jahrzehnte hindurch können außer dem charakteristischen Harnbefunde jegliche Beschwerden oder objektiv erkennbare Manifestationen der Krankheit fehlen. Die Homogentisinsäureausscheidungen können nach UMBER bis zu 25 g täglich betragen. Diese harmlosen Verlaufseigentümlichkeiten haben vielfach der Alkaptonurie die Bezeichnung einer harmlosen Stoffwechselanomalie nicht einer wirklichen Krankheit eingetragen. Dies mag auch für einen großen Teil der Fälle zutreffen aber nicht für alle. Die Krankheit kann auch ein sehr ernstes Aussehen gewinnen. Gewisse Körpergewebe bekommen im Laufe der Zeit eine auffallende Affinität zu dem pathologischen Stoffwechselprodukt. Interessanterweise sind es wieder die gleichen Gewebe in denen sich auch bei der Gicht die Harnsäure ablagert die Knorpel, die Gelenke und ihre Anhangs. GROSS u. ALLARD zeigten in schonen Versuchen daß im Gegensatz zu anderen Geweben Knorpel in saurer Lösung von homogentisinsäurem Natrium ziemlich rasch sich schwarz färbt. Im Gegensatz zur Gicht erkrankt aber oft das ganze Knorpelsystem des Körpers



### d) Andere sehr seltene Störungen im Abbau der cyclischen Aminosäuren

#### Literatur

über Tyrosinose Phenylketonurie  $\beta$  Hydroxyphenylketonurie  
u u u Hydroxyphenylacteturie

#### I Zusammenfassungen

- LANG K. *Erg inn Med N F* 6 (1955)  
SCHREIER K. Tyrosinosis u Oligophrenia phenylpyrurica *Handb d inn Med* 4 Auß Bd VII/2 862 (1955) — Übersichtsreferat Die Oligophrenia phenylpyrurica *Dtsch med Wschr* 1957 155  
WHITE A. *Metabolism of phenylalanine and tyrosine in Diseases of metabolism* ed by G G DUNCAN 2 ed S 139 (1947)

#### II Einzelarbeiten

- BICKEL H. and others *Lancet* 812 (1953) — BLATHERWICK N R. *J Amer Med Assoc* 103 1933 (1934) — BRUGGER C. *Schweiz med Wschr* 967 (1943)  
DANN M. E. MARPLES and S Z LEVINE. *J Clin Invest* 37 87 (1943)  
FOLLING A. *Z physiol Chem* 227 169 (1934)  
HORVET F. A. and C W STREANER. *J Amer Med Assoc* 161 1628 (1956)  
JERVIS G. A. and others. *Arch of Neur* 34 944 (1937) — *J of Biol Chem* 126 315 (1938) 134 105 (1940) 169 651 (1941) *Proc Soc Exper Biol & Med* 57 514 (1953) and *Assoc f I es in nerv and ment Dis* 33 259 (1954)  
LANG K. *Z Kinderheilk* 75 132 (1954) — LANG K. and C P BERG. *J of Biol Chem* 214 699 (1954) — LEVINE S Z. H H GORDON and E MARLES. *J Clin Invest* 20 199 u 209 (1941)  
MEDES G. *Biochemie J* 26 917 (1932)  
PENROSE L. *Lancet* 23 (1935)  
SEALOCK P. R. and H M SILBERSTEIN. *Science (Lancaster Pa)* 90 517 (1939) — *J of Biol Chem* 135 251 (1940) — SEALOCK P. R. J D PERKINS and D H BASINSKI. *J of Biol Chem* 140 153 (1941)  
WOLF H. *Die Medizinische* 1956 883 — WOLF L. J. and others. *Brit Med J* 57 (1955)

## 3 Die Cystinurie, Diaminurie, Aminosurie und Cystinspeicherkrankheit

(Aminosäurendiathese [REXANDER] Aminosäureidurie  
Aminosäurendiabetes [FANCONI] Cystinosis [FREUDENBERG])

Die sog Cystinurie ist vom pathologisch-chemischen Standpunkte aus betrachtet vielleicht die schwerste und vielseitigste Störung des Aminosäurestoffwechsels, die es gibt, für den klinischen Betrachter in vielen Beziehungen die leichteste. Das nähere Studium hat nämlich gezeigt, daß in einem großen Teil der Fälle die Anomalie nicht auf die Aminosäure Cystin beschränkt bleibt, sondern in verschieden starker Weise auch auf andere Aminosäuren und Amine übergreifen kann. REXANDER hat die hier vorliegenden Abbaustörungen unter dem übergeordneten Begriff Aminosäurendiathese zusammengefaßt, FANCONI prägte die Ausdrücke Aminoacidurie und Aminosäurendiabetes, LICHTWITZ (Z) und ihm sich anschließend THANNHAUSER (Z) unterscheiden zweckmäßig folgende Gruppen:

1. Fälle reiner Cystinurie
2. Fälle von Cystinurie und Diaminurie
  - a) Fälle von Cystinurie und alimentärer Diaminurie
  - b) Fälle von Cystinurie und spontaner Diaminurie
3. Fälle von Cystinurie und Aminosurie
  - a) Fälle von Cystinurie und alimentärer Aminosurie
  - b) Fälle von Cystinurie und spontaner Aminosurie
4. Fälle von Kombinationen mit 2 und 3

Dazu kommt die von ABDERHALDEN 1903 entdeckte Cystinspeicherkrankheit

Eine isolierte Diaminurie gibt es anscheinend nicht ebenso wenig eine isolierte Aminosurie als selbständige Krankheit mit Ausnahme der oben genannten Störungen. Symptomatische Aminosurie findet sich bei schwersten Lebererkrankungen (akute gelbe Leberatrophie). Bei der Diaminurie handelt es sich um die Ausscheidung des aus dem Arginin stammenden Putrescins mit der Formel



und des aus dem Lysin stammenden Kadaverins mit der Formel



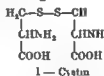
Auch die entsprechenden Aminosäuren Arginin (HOPPE SEYLER jr) und Lysin (ACKERMANN u KUTSCHER) sind im Cystinurikerharn gefunden worden außer dem Leucin und Tyrosin (MOREIGNÉ, ABDERHALDEN u SCHITTENHELM, E. FISCHER, SUZUKI), Asparaginsäure (LOEWY u NEUBERG) sowie Tryptophan (GARROD u HURTHLEY).

Die Kenntnis der außerordentlich seltenen Cystinurie geht bis auf WOLLASTON (1810) zurück. Dieser englische Arzt fand bei einem Kranken eine eigentümliche Steinbildung im Harn, die schon bei makroskopischer Betrachtung von den gewöhnlichen Harnsteinen unterschieden werden konnte. Wesen und Entstehung blieben jedoch fast ein Jahrhundert lang unbekannt, bis MOERNER (1809) und EMBDEN (1901) das Cystin als Baustein des Eiweißmoleküls feststellten.

### a) Stoffwechselfathologie

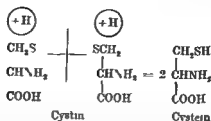
Die Aufklärung des Wesens der Cystinurie verdanken wir vor allem MOERNER, EMBDEN, NEUBERG, FRIEDMANN, ABDERHALDEN u SCHITTENHELM, ACKERMANN u KUTSCHER u a. [Lit. bei LICHTWITZ (Z), THANNHAUSEN (Z), H. OETTEL (Z) u K. SCHREIER (Z)] (1900).

Die Cystinurie mit und ohne Steinbildung ist charakterisiert durch eine abnorm hohe Ausscheidung der schwefelhaltigen Aminosäure Cystin mit der Formel



Es ist möglich, daß diese Aminosäure in zwei verschiedenen isomeren Verbindungen vorkommt. Vor allem von FRIEDMANN u NEUBERG ist ein Protein und ein Steincystin unterschieden worden, da einzelne Cystinuriker bei oraler Darreichung zwar das Steincystin verbrennen können, nicht aber das Proteincystin. Jedenfalls verhält sich das freie Cystin oft anders als das im Eiweißmolekül gebundene. Normalerweise wird sowohl das endogene wie das exogene Cystin aufgespalten, indem der Schwefel oxydiert (als  $\text{SO}_4$ ) im Harn ausgeschieden wird und zwar zu etwa  $\frac{1}{2}$  als Sulfat, zu  $\frac{1}{2}$  gepaart mit organischen Substanzen als Äther, schwefelsäure. Ein kleiner Teil auch als Neutralschwefel. Der Abspaltung des Schwefels muß aber die Aufspaltung der Diaminosäure vorausgehen. Diese kann

sich in zweifacher Weise vollziehen erstens durch Reduktion zweitens durch Oxydation. Durch  $H_2$  Anlagerung zerfällt das Cystin in zwei Moleküle Cystein nach der Formel



Die oxydative Aufspaltung die FRIEDMANN zuerst im Peagengsglas ausfuhrte trennt gleichfalls die beiden Sauregruppen und fuhr zu der Cysteinsäure

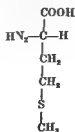


Diese Substanz steht in nächster Beziehung zu dem wichtigen Gallenbestandteil Taurin (VON BERGMANN) das zusammen mit der Cholsäure die Taurocholsäure bildet. Schon beim Erhitzen in wässriger Lösung unter Druck tritt  $\text{CO}$  aus und es bleibt das Taurin



Nach LEHMHARTZ ist es allerdings unwahrscheinlich daß der Organismus bei der Umwandlung des Cystins bzw. Cysteins in Taurin oder Taurocholsäure diesen einfachen chemischen Weg beschreitet. Er nimmt vielmehr an daß die Cholsäure mit dem Cystein eine Saureamidbildung eingeht und so die Abspaltung der Aminogruppe verhindert. Dann erst soll der Cysteinrest in den Taurinrest übergehen und durch Decarboxylierung und Oxydation der Sulfhydrylschwefel zur Sulfosäure werden.

Ob der Organismus den reduktiven oder den oxydativen Abbau bevorzugt ist noch unbekannt. Sicher ist beim Cystinuriker der Weg über das Taurin nicht verlegt. Verfütterung von Cystin und Cholsäure erhöht die Taurocholsäurebildung (G. VON BERGMANN). WOLF u. SHAFER sowie EPPINGER fanden in der Galle von Cystinurikern eine normale Taurocholsäuremenge und einen normalen Quotienten  $N:S$ . Das gleiche gilt für die Verabfolgung der dem Cystin nächststehenden Aminosäure Methionin (VITTE) eine  $\alpha$ -Amino  $\gamma$ -methylthiobuttersäure mit der Formel



1 — Methionin

Das Schicksal des Restes nach Abspaltung des Schwefels ist noch weitgehend unbekannt. FROMAGEOT fand Alanin. Endprodukte sind jedenfalls Kohlensäure und Wasser.

Man hat versucht durch Belastungen tiefer in den Cystinstoffwechsel einzudringen. Die Ergebnisse waren widerspruchsvoll. Während verfüttertes Cystin nach den Untersuchungen von LOEWY u. NEUBERG im Harn wieder erscheint, sehen HESS u. SULLIVAN nach Belastungen mit 4—10 g Methionin in der Regel keine Steigerungen der Cystinausfuhr. Immerhin war sie in einzelnen Fällen auch bei ihnen vorhanden.

Man hat daraus auf verschiedene Formen der Cystinkrankheit geschlossen (OETTEL [2]). Alle führen zur Cystinurie. Bei der einen ist der Abbau des Cystins ganz oder fast ganz intakt, das Cystin wird aber vermehrt in Cystein verwandelt; bei der anderen hat die Desaminierung gelitten, was in der geringen Sulfatausscheidung in die Erscheinung tritt. Verfüttert man längere Zeit Cystein, Homocystin, das nächste höhere Homologen des Cystins, Homocystein, Methionin oder Glutathion, das Tripeptid aus Glutaminsäure, Cystein und Glykokoll, so erscheinen diese Körper bei langdauernder Cystinämie als Extracystin im Harn (BRAND, MEYER, CARILL u. BLOCK, u. a.). während Glutaminsäure und Glykokoll die Cystinausscheidung nach ANDREWS u. PANDALL nicht vermehren. Um manche Widersprüche zu klären, nehmen BRAND, CARILL u. BLOCK an, daß Sulfhydryl- und Disulfidstoffwechsel zum Teil ihre eigenen Wege gehen. Trotzdem kann kein Zweifel bestehen, daß aus Cystin Cystein entsteht. Das geht u. a. auch daraus hervor, daß Cystin beim Hund auch zur Entgiftung toxischer Substanzen benutzt wird (JAFFÉ u. BAUMANN sowie PREUSSE), wobei Cysteinverbindungen wie Bromphenylcystein, Bromphenylmercaptursäure usw. entstehen. In dem gleichen Sinne sprechen die Befunde von LEWIS u. GUTY, die bei Kaninchen bei oraler Zufuhr von Phenyluraminocystin im Harn Phenyluraminocystein fanden.

Wie gestaltet sich nun die Cystinausscheidung bei der Belastung mit großen Mengen von Cystin bzw. Methionin haltigem Eiweiß? Man sollte erwarten, daß die Resultate hier nicht wesentlich anders sind als bei der Verfütterung der isolierten Aminosäuren, da wir doch annehmen müssen, daß diese bei Eiweißzufuhr im Darm bereits in Freiheit gesetzt werden. Die Untersuchungen von BRAND, CARILL u. MEYER sowie ROBSON haben ergeben, daß erst überreiche Eiweißmengen zu einer Extracystinämie und Extracystinurie beim Cystinuriker führen und auch das nicht in allen Fällen. Vergleicht man aber die Ausscheidung bei Fütterung der freien Aminosäuren mit dem Verhalten der entsprechenden Menge Aminosäuren im Eiweiß, so ergeben sich nach BRAND, BLOCK u. Mitarb. keine sicheren Unterschiede. Anders verhält sich vielleicht die endogene Cystinquote, d. h. die Cystinmenge, die beim Abbau des Körperproteins ohne jede Zufuhr von außen entsteht. Wie MEDES (1936) zeigte, ist Cystin in kleinen Mengen in jedem Harn normaler Menschen vorhanden. Charakteristisch für die Cystinurie ist, daß diese Mengen bei den Kranken von einigen mg (0,62 mg %) auf 1—2 g pro die ansteigen und auch bei vollständigem Eiweißentzug enorm vermehrt sind.

THANNHAUSER sieht das Wesen der Cystinurie nicht so sehr in der Unfähigkeit, die Disulfidbindung zu sprengen, als in dem Unvermögen der Desaminierung, wobei leicht eine Rückverwandlung des bereits entstandenen Cysteins in Cystin eintritt. Diese Auffassung hat sehr viel für sich, denn sie erklärt nicht nur die verschiedentlich gefundene Cystinausscheidung bei Belastung des Cystinurikers mit Cystein, sondern sie erklärt vor allem die auch auf anderen Gebieten oft in die Erscheinung tretende allgemeine Desaminierungsschwäche (Diaminurie, Aminosurie (vgl. S. 946)). Wie und wodurch allerdings dies partielle Versagen zustande kommt, das ist wie bei allen angeborenen konstitutionellen Erkrankungen vorläufig und

find Cystin und Tyrosin im Knochenmark F LINNWEH und E HELLNER konnten Ablagerungen auch röntgenographisch nachweisen VAN DER ZIJL u HESLINGA sahen Cystinurie bei cerebraler Lähmung infolge infantiler spastischer Bulbarparalyse

Die *Prognose der angeborenen Cystinurie selbst* in ihrer schwersten Form ist im allgemeinen gut nur in den seltenen Fällen mit großen Steinen können sich Komplikationen einstellen die das Leben ernstlich bedrohen wie eine Pyelonephritis Sepsis usw Auf der andern Seite trotz des Leiden wenn man diesen Namen gebrauchen will jeder Therapie Ein ausgeheilter Fall ist bisher nicht beschrieben

Die *Behandlungsversuche* basieren naturgemäß auf den theoretischen Untersuchungen die zur Aufdeckung des Wesens der Erkrankung geführt haben Die *einzige kausale Therapie* die Fermentschwäche für den Abbau des Cystins und anderer Aminosäuren zu beseitigen scheitert an unserer Unfähigkeit solche angeborene Zellanomalien irgendwie zu beeinflussen Die leitenden Gesichtspunkte für die Behandlung können daher nur die Schonung der *functio laesa* und das Verhindern von Steinbildungen sein In ersterer Beziehung kommt vor allem eine erhebliche Einschränkung der Cystinzufuhr von außen d h des Nahrungs eiweißes in Betracht Wie JACOBY u KLEMPERER u a zeigten gelingt es auf diese Weise die Cystinausscheidung fast bis auf die endogene Quote herabzudrücken Diese liegt nach den Untersuchungen (vgl z B MISAHA) bei etwa 30—40 mg pro Tag Für längere Zeit ist aber eine erhebliche Einschränkung der Eiweißzufuhr nicht durchführbar am wenigsten bei einem wachsenden Organismus Die Schädigungen des Organismus durch eine solche unzuweckmäßige Ernährung wurden viel größer sein als die durch die Cystinurie selbst befürchteten Man wird sich daher in der Regel mit einer mäßigen Herabsetzung der Eiweißration auf etwa 0.5—1 g pro Kilogramm Gewicht begnügen

Die Verhinderung der Steinbildung gelingt am besten durch reichhaltige *Flüssigkeitsmengen und Alkalizufuhr* da die Löslichkeit des Cystins im alkalischen Milieu erheblich wächst Bei derartigen Versuchen konnten JACOBY u KLEMPERER die interessante Feststellung machen daß unter Wirkung mäßiger Mengen von Natriumbicarbonat (6—10 g täglich) nicht nur der Niederschlag verschwand sondern auch die Cystinausscheidung im ganzen Allerdings handelte es sich um einen recht leichten Fall Ähnliches sah ROSENFELD Weitere Beobachtungen waren dringender wünschenswert da sich hier vielleicht der erfolgreichste Weg zur Bekämpfung der Störung zeigt Allerdings ist zu bemerken daß ein Kranker von UMBER (Z) bei fast dauernd alkalischem Harn stets Cystinkongumente ausschied Schließlich sei noch erwähnt daß auch die Beobachtung v BERGMANNs der bei vermehrter Zufuhr von Cystin und Cholsäure gesteigerte Taurinbildung beim Gallenstielhunde sich zum Ausgangspunkt therapeutischer Bestrebungen gemacht wurde So versuchten SIMON u CAMPBELL durch Cholsäurezufuhr die Cystinausscheidung im Harn herabzusetzen Wesentliche Erfolge sind dabei aber nicht erzielt worden

Ein Mittel die Desaminierungsorgane im Organismus zu steigern kennen wir bisher nicht Da die Leber bei der Cystinurie sicher eine große Rolle spielt empfiehlt H OETTEL (Z) Besserung der Leberfunktion vor allem des Glykogenansatzes durch geeignete Nebennierenrindenpräparate (De oxycorticosteron) Vitamine der B Gruppe und Leberextrakte Weder wir noch andere haben darüber Erfahrungen ob sich damit eine wesentliche Beeinflussung der Cystinausscheidung erreichen läßt Im übrigen käme eine solche Therapie für die Diener auch nicht in Betracht Das gleiche gilt für eine Harnstoff Pyridin oder Acetylcholintherapie die OETTEL (Z) aus theoretischen Erwägungen heraus empfiehlt ohne sie selbst angewandt zu haben

Eine besonders seltene Sonderform der an sich schon sehr seltenen Cystin diathese ist die *Cystinspeicherkrankheit*. **ABDERHALDEN** beschrieb 1903 den ersten Fall und bis 1949 konnte **FREUDENBERG** aus der Weltliteratur nur 14 Fälle zusammenstellen. Ihnen fügte **LEVENE** kürzlich (1951) noch einen weiteren hinzu. Sie kommt nur bei Kindern vor.

Das klinische Bild weicht in vieler Beziehung sehr wesentlich von dem der Cystinurie ab. Während diese ein im ganzen sehr harmloses Leiden darstellt, geht die oft schon im Säuglingalter einsetzende Cystinspeicherkrankheit mit schweren Entwicklungsstörungen, Niereninsuffizienz, renaler Pachitis und Minderwuchs einher und führt immer mehr oder weniger rasch zum Tode, meist an interkurrenten Infekten oder Uramie. Auch sie ist ausgesprochen erblich, so waren in der Beobachtung von **LINNEWEH** bei einem 7-jährigen Jungen 2 ältere Geschwister im Alter von etwa 8 Jahren diesem Leiden bereits erlegen. **PACHA** hat einen anderen Teil dieser Familie schon früher beschrieben. Nierenerscheinungen auch ohne Cystinurie treten oft schon sehr frühzeitig auf, meist in Gestalt einer hochgradigen Polyurie. Häufig lassen sich dann Cystinkristalle in Sternalpunktaten, Cornea und Conjunctiva nachweisen.

Zur Nierensteinbildung kommt es in der Regel nicht. Im Harn findet man die gleichen Aminosubstanzen (bis zu 14 Aminosäuren) wie im Cystinurikerharn, wenn auch papierchromatographisch sich gewisse qualitative Unterschiede feststellen lassen (**LEVENE**).

Die entscheidende Frage ist, warum die Speicherkrankheit so viel deletärer verläuft als die gewöhnliche Cystinurie. Von maßgebender Bedeutung ist wohl hier nach **BEUMER** die sekundär erkrankte Niere. Cystin bei jungen Tieren verabreicht, wirkt nephrotisch (**BEUMER**). **FREUDENBERG** sieht im Alter der Kinder den entscheidenden Faktor. Je früher die Diathese zum Ausbruch kommt, um so deletärer wirkt sie sich aus.

**LINNEWEH** nimmt bei der Speicherkrankheit eine quantitative Steigerung der Cystinproduktion gegenüber der einfachen Cystindiathese an. Die Produktion ist im ersteren Falle so groß, daß die Nieren nicht mehr in der Lage sind, das im Übermaß gebildete Cystin zur Ausscheidung zu bringen, so daß es im reticulo endothelialen Gewebe gespeichert wird und schließlich auch die Nieren zum Versagen bringt. Dabei steigt merkwürdigerweise die Blutkonzentration des Cystins ebenso wie bei der einfachen Cystinurie nicht an, was **LEVENE** mit der Schwerlöslichkeit dieser Aminosäure zu erklären versucht. Die Annahme einer Fehlleistung des speichernden Systems wird von **LEVENE** angesichts der auch bei der Speicherkrankheit elektrophoretisch normalen Bluteiweißverhältnisse abgelehnt.

Sehr merkwürdig und wohl bisher einzigartig ist eine Beobachtung von **H. J. BURGSTEADT** u. **P. MARX** (1956), in der eine Cystinspeicherkrankheit bei einem 11-jährigen Mädchen mit Diabetes (Glykosurie), Dysproteinämie, Parahämophilie und Afibrinogenämie sich kombiniert fand.

Eine wirksame Therapie der Cystinspeicherkrankheit gibt es bisher nicht.

### Literatur

über Cystinurie, Diaminurie, Aminosurie und Cystinspeicherkrankheit

#### 1. Neuere, zusammenfassende Darstellungen (Z)

- LICHTWITZ**, L. Cystinurie in Hdb d. inn. Med. 2 Aufl. 4 96\* (1956)  
**MASON**, H. Cystinuria in Diseases of metabolism, ed. by G. G. DUNN, ed. S. 606 (1947)  
**OTTLE**, H. J. Cystinurie, Diaminurie und Aminosurie in Hdb d. inn. Med. 3 Aufl. VI/2 S. 1030 (1944)  
**PITZER**, P. Cystinurie. Neudtsch. Klinik 2 385 (1958)  
**SCHREIER**, K. Die Cystinurie. Hdb d. inn. Med. 4 Aufl. Bd. VII/2 S. 866 (1955)

# Die qualitativen Störungen des Eiweißstoffwechsels und ihre Behandlung

THANNHAUSER S J Cystinurie in seinem Lehrbuch des Stoffwechsels u d Stoffwechselkrankheiten S 111 München Bergmann 1909  
 UMBER F Cystinurie und Diaminurie in Ernährung und Stoffwechselkrankheiten 3 Aufl S 616 Berlin und Wien Urban & Schwarzenberg 1920  
 WHITE A Cystinuria in Diseases of metabolism ed by G G DUNN 2 ed S 86 (1917)

## 2 Einzelarbeiten

- ABDERHALDEN C Z physiol Chem 38 567 (1903) — ABDERHALDEN E u A SCHITT  
 TENNELM Z physiol Chem 40 468 (1905) — ANDREWS and RANDALL J Clin Invest 14  
 517 (1935) — ACKERMANN D u F KUTSCHER Z Biol 57 355 (1911/12)  
 BEROMANN G Hofm Beitr 4 19 (1904) — BEUMER H u Mitarb Klin Wochr 193  
 8 und 18 — BRAND E CAHILL and BLOCK J of Biol Chem 110 379 (1930) 119 691 (1931) —  
 BRAND CAHILL and MEYER Proc Soc Exper Biol a Med 31 349 349 (1933) — BRAND E  
 and J J BLOCK J of Biol Chem 119 669 (1937) — BURROSTEDT H J u R MARY Klin  
 Wochr 1906 31  
 DEUT C P and others J clin Invest 33 1210 1.16 (1904)  
 ENSTEN H Dtsch Arch Klin Med 73 138 (1978) — EFFINGER H Arch exper Path  
 u Pharmacol 97 51 (1923) — FISCHER 7 physiol Chem 32 94 (1901)  
 FAYCOV G Helvet paediatr Acta 1 183 (1946) — FAYCOV G u BICKEL Helvet  
 paediatr Acta 3 39 (1949) — FISCHER u SZUKI Z physiol Chem 40 403 (1905) —  
 FREUDENBERG E Adv Pediatr 1919 inn paediatr (Basel) 152 8 (1954) — FRIEDMANN  
 E Hofm Beitr 31 (1903) — FROMAGOT O r Acad Sci (Paris) 209 1019 (1930)  
 GARROD and HURTLE J of Physiol 74 217 (1906)  
 HANHART E Erbpithologie des Stoffwechsels in Hdb d Erbbiol Bd IV/2 (1940) —  
 HESS W C and SULLIVAN J of Biol Chem 110 60 (1941) — HORFE SEYLER F A  
 Z Dtsch Arch Klin Med 101 93 (1927)  
 JACOB I Berl Klin Wochr 1900 — JACOBI u Klemperer Ther Gegenw 1914 101  
 JAFFÉ u BAUMANN zit bei OETTEL (Z S 1032)  
 LEVHARTZ E Chemische Physiologie 8 Aufl S 381 Berlin und Heidelberg Springer  
 1948 — LEVHARTZ MEYER Microsc u Chem am Krankenbett 10 Aufl S 380 (Abb 171)  
 Berlin Springer 1922 — LEWIS and G Mc CURRY J of Biol Chem 53 319 (1922) —  
 LIGNAC G O E Krankheitsforsch 2 43 (1925) — MUNCH med Wochr 1937 821 —  
 LENNEBERG F Klin Wochr 1901 633 u E HELLMER Klin Wochr 1903 249 — LOEWY A  
 u C NEUBERG Z physiol Chem 44 472 (1905)  
 MEDES Biochemia J 31 1330 (1937) 34 15.9 (1939) — MEYER E Z klin Med 1 6  
 119 (1933) — MISAWA Jap J Med Soc Transact 1 193 (1937) — MOERNER TH zit bei  
 I F RICHTER (Z) — MOERNER A u H Z physiol Chem 18 602 (1899) 31 2067 (1901)  
 42 349 (1904) — MORRISON Arch med 11 504 (1899) — MULLER A Wien med. Wochr  
 1911 37 und 38  
 NEUBERG C Z physiol Chem 44 472 (1905)  
 PACHE Z Kinderheilk 6 1 (1940) — PREUSSE zit bei OETTEL (Z S 1032)  
 REVANDER Acta radiol (Stock) 19 807 (1937) — ROBINSON zit bei H OETTEL (Z S  
 1033 — ROSENELD Cystinurie Lfg d Physiol 18 118 (19320)  
 SIMON F Ch u CAMPBELL Hofm Beitr 5 401 (1901)  
 THIR F Edingb Med J 36 490 (1909)  
 VIBUR J of Biol Chem 119 679 (1937) 12 431 (1939) 129 66 (1939)  
 WOLLASTON Philosophic Trans Roy Soc Lond 227 (1810) — WOLFF CH and SHAFER  
 J of Biol Chem 4 439 (1908)  
 ZILV v d u HESLIVOA Nederl Tijdschr Geneesk 1940 2120

## 4 Die Porphyrinopathien

Wenn diese Gruppe von Krankheiten benannt nach der Purpurfarbe (porphyr = purpurn) der in ihren Urinen enthaltenen Porphyrine im Rahmen der Störung des Eiweißstoffwechsels abgehandelt wird so ist das streng genommen nicht richtig. Zwar ist das Hämoglobin ein Eiweißkörper der aus einem Albumin und einer prosthetischen Gruppe dem Häm besteht aber die Anomalien betreffen nicht die Eiweißkomponente sondern das Häm ein Porphyrinderivat und die Seite besteht nicht aus Aminosäuren sondern aus Pyrrolringen. Auf der anderen Seite wissen wir allerdings heute durch später noch zu erwähnende Isotopenuntersuchungen besonders von SHEVIA RITTENBERG u Mitarb daß die Porphyrine

aus Aminosäuren besonders Glykokoll aktivem Succinat (Succinyl Co A) und  $\delta$  Aminolavulinsäure synthetisiert werden [Zusammenfassendes darüber in dem internationalen Symposium der Ciba Foundation London HELMAR 1950 und dem Bericht darüber von W. STRICH Dtsch. med. W. chr. 1192 (1950) ]

### a) Chemie und Stoffwechsel der Porphyrine

Wenn hinsichtlich der chemischen Zusammensetzung der Bildung der Umwandlungen und physiologischen Bedeutung dieser Körpergruppe noch viele Fragen offen sind so stehen wir heute vor allem dank der klassischen Untersuchungen von H. FISCHER u. Mitarb. (Z) auf einem unvergleichlich viel festeren und breiteren Fundament unserer Kenntnisse als vor seinen Arbeiten

### a) Chemie des Hämoglobins und der Porphyrine

Das Hämoglobin des Menschen und der Tiere besteht zu etwa 96% aus einem Eiweißkörper und zu höchstens 4% aus der prosthetischen Gruppe dem Häm. einem Tetrapyrrol das Eisen enthält. Das Molekulargewicht ist rund 68000. Aus einem Eisengehalt von 0,336% läßt sich ein Molekulargewicht von 10700 errechnen so daß man annehmen muß daß das Hämoglobin aus 4 gleichgebauten Grundkörpern mit je 1 Molekul Eiweiß und 1 Molekul Häm besteht [LENNHARTZ (Z) FELIX (Z)] Kristallaufnahmen mit Röntgenstrahlen ergeben daß die 4 Häm in einer Ebene liegen (WILLIAMS MASOV u. Mitarb.)

Ähnlich wie bei den Nucleoproteiden ist auch über die Natur und Zusammensetzung des Globins relativ wenig bekannt. Man weiß daß es sich um ein Albumin handelt und nicht etwa um ein Globulin wofür der Name sprechen könnte. Entsprechend der Albuminnatur enthält es kein Glykokoll. Nach neueren amerikanischen Untersuchungen [Lat. bei HAUROWITZ (Z)] entfallen beim menschlichen Hb auf 1 Fe Atom 32—33 Moleküle Histidin 14—16 Moleküle Arginin 22 bis 32 Moleküle Cystein (mit Cystin) und 32—33 Moleküle Methionin. Die Struktur scheint bei den einzelnen Tierarten different zu sein. So enthält das menschliche Hb im Gegensatz zum Hunde kein Isoleucin. Auch bestehen Unterschiede zwischen Neugeborenen und Erwachsenen Globin (HUFF SÄLLER u. a.) LANG fand unter krankhaften Bedingungen auch Änderungen im Gehalt an den einzelnen Aminosäurebausteinen.

Die Synthese geschieht im Knochenmark wahrscheinlich aus den Serumweißkörpern denn bei Serumhypoproteinämie wie wir sie so häufig in den Hungerjahren erleben kommt es fast stets zu proteinopenischen Anämien.

Durch Behandlung mit verdünnter Salzsäure wird das Eiweiß von seiner prosthetischen Gruppe abgetrennt. Die e besteht aus dem salzsauren Häm in jetzt Häm genannt. HORPZ SEILLER entdeckte es zuerst 1871 und belegte es mit den Namen Hamatoporphyrin. Dies Häm ist nach den klassischen Untersuchungen von NENKI KÜSTER WILLSTADTER und vor allem HANS FISCHER [Zusammenf. u. Lat. bei H. FISCHER u. H. ORTH (Z) (1937 u. 1944) A. VANTOTTI (Z) (1931) und LEILE (Z) (1948) u. a. VANTOTTI (1950)] ein Porphinderivat.

Die Iorphine sind Tetrapyrrole die durch 4 Methinbrücken ( $-\text{CH}=\text{}$ ) verklammert sind. Die Grundsubstanz das Pyrrol hat die Formel





erschlägt. Wie Versuche mit Isotopen  $N^{15}$  von RITTENBERG, SREIN u. Mitarb. ergeben werden die Pyrrolringe aus Glykoll Succinyl Co A und  $\alpha$  Aminolavubn saure gebildet wahrscheinlich durch Kondensation mit Acetaten oder Essigsäure derivaten oder Bernsteinsäure (SHEVIN u. PITTEVBERG, BLOCH u. RITTENBERG, REMINOTOV) ähnlich wie es auch in vitro möglich ist (WILLIAMS). Untersuchungen von ALTMAN u. Mitarb. sowie GRIVSTER u. Mitarb. mit Glykoll das radio aktive Kohlenstoff ( $C^{14}$ ) enthielt zeigten daß das  $\alpha$  C Atom nicht aber das C Atom der Carboxylgruppe in das Protoporphyrinmolekül einverleibt wird. Ein Teil geht auch in das Eiweiß über.

Die Synthesen erfolgen in den kernhaltigen roten Blutkörperchen bei Sichel zellenanämien in den Sichelzellen (LONDON, SREIN u. RITTENBERG). Die Häm synthese erfolgt wahrscheinlich in den Leukoblasten die auch einen hohen Protoporphyringehalt aufweisen (Naheres bei DUESBERG (ZII) ] Parenteral zu geführte Porphyrine können merkwürdigerweise vom Organismus nicht verwertet werden (CLARK u. BRUNSWIG).

Folgende Tabelle von THANNHAUSER (Z S 319) bringt eine Zusammenstellung der wichtigsten Porphyrine mit ihren Summenformeln

Tabelle 115 Die wichtigsten Porphyrine (nach THANNHAUSER)						
Häm						
Protoporphyrin	} C <sub>34</sub>	H <sub>36</sub>	} O <sub>4</sub>	} FeCl		
Ocoporphyrin						
Kammerers Porphyrin						
Hamatorporphyrin						
Mesoporphyrin	} C <sub>34</sub>	H <sub>34</sub>	} O <sub>4</sub>	} FeCl		
Porphyritogen						
Atioporphyrin						
Uroporphyrin						
Koproporphyrin	} C <sub>34</sub>	H <sub>34</sub>	} O <sub>4</sub>	} FeCl		
Mesoporphyrin <sup>1</sup>						
Duteroporphyrin						

Die Porphyrine kommen überall in der pflanzlichen und tierischen Welt vor selbst in Kohle und Erdölen als kleine Beimengungen vor allem auch in Bakterien Hefezellen usw.

Samtliche Porphyrine fluoreszieren rot

#### d) Der Porphyrinumsatz

Ähnlich wie bei der Harnsäure läßt sich auch bei den Porphyrinen ein exogener und ein endogener Umsatz unterscheiden denn auch bei vollkommen porphyrin freier Nahrung werden Porphyrine im Kot und Harn ausgeschieden. Porphyrinhaltige Nahrungsmittel sind vor allem sämtliche Chlorophyll haltige Pflanzen da auch das Chlorophyll ein Porphyrin ist das auch vom Ham im wesentlichen dadurch unterscheidet daß an die Stelle des Eisens im Porphyrinring Magnesium tritt ferner alk. Blut enthaltenden Organe insbesondere das Fleisch das noch zusätzlich in den Muskelfasern das dem Hämoglobin nahestehende Myoglobin enthält.

Auch andere pyrrolhaltige Nahrungsmittel kommen in Betracht da die Darmbakterien aus den Pyrrolen offenbar Porphyrine aufbauen können (SCHWIMM, KAMMERER u. a.)

Die in der Nahrung vorhandenen oder sonst gebildeten Porphyrine werden zum Teil durch den Stuhl ausgeschieden zum Teil resorbiert und der Leber zugeführt. Hier werden sie entweder oxidiert [SCHRETS CARRIÉ (Z) u a] oder in Bilirubin übergeführt oder in andre Porphyrine umgewandelt. Ein kleiner Teil wird auch durch die Galle ausgeschieden. Über die Intermediärprodukte des totalen Abbaus wissen wir noch fast gar nichts. Auf die Gallenfarbstoffbildung hier einzugehen würde den Rahmen dieser Darstellung überschreiten [Naheres darüber bei LENHARTZ (Z) und FELIX (Z) und an deren Lehrbüchern der physiologischen Chemie]. Uns interessiert an dieser Stelle nur das Schicksal der Porphyrine soweit sie nicht diesen Weg gehen.

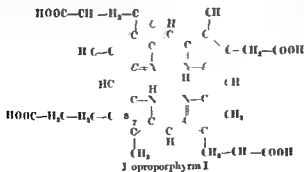
Umgewandelte Porphyrine erscheinen normalerweise in besonders kleinen Mengen von 0.01—0.08 mg/Tag im Urin und von 0.15—0.4 mg im Stuhl. Im Normalzustand lassen sich Porphyrine nicht nachweisen, wohl aber bei Porphyrinurie und zwar Koproporphyrin und in den Blutkörperchen Protoporphyrin (DE LANGEN).

Bei gewissen Porphyrinurien und bei den Porphyrinosen nehmen diese Mengen oft gewaltig zu und gelangen zum Teil auch in den inneren Organen zur Ablagerung. Es handelt sich dabei im Urin hauptsächlich um Uroporphyrin, im Stuhl um Koproporphyrin, ferner seien Deutroporphyrin, IX, Protoporphyrin IX und Mesoporphyrin IX erwähnt. [Naheres und Neues darüber bei J. BRUGSCH (Z)].

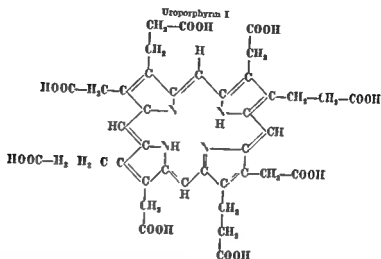
H. FISCHER u. Mitarb. (Z) erbrachten den Nachweis, daß die genannten Porphyrine ebenso wie auch andere in mehreren isomeren Formen vorkommen, die nicht nur chemisch, sondern auch biologisch sich unterscheiden. Sie wurden als Isomere I u. III bezeichnet; andere Isomere kommen anscheinend im Organismus nicht vor. Die Ursachen und die Wege für die Bildung dieser eigentümlichen Isomere sind bisher unbekannt.

Beide Reihen sind in ihrer Entstehung, ihrem Stoffwechsel und ihrer klinischen Bedeutung verschieden, so daß man seit FISCHER von einem Dualismus der Porphyrine spricht. Nur die I Reihe hat mit dem Blutfarbstoff etwas zu tun. BORST u. KÖNIGSDORFER (Z) haben sie daher als Hamoporphyrine bezeichnet. Die Reihe I stammt aus anderen Quellen. BORST u. KÖNIGSDORFER nennen sie Organoporphyrine. Die Porphyrine I sind die gefährlicheren, denn sie sensibilisieren den Organismus gegen Lichteinflüsse und können dadurch, wenn sie wie bei der kongenitalen Form in großer Menge vorhanden sind, schwere Krankheitserscheinungen machen.

Das Koproporphyrin ist die niedrigere Oxydationsstufe und enthält nur 4 Carboxylgruppen gegenüber dem Uroporphyrin mit 8. Es handelt sich dabei in den Seitenketten um Essigsäure- oder Propionsäurereste. Die Konstitutionsformel für das Koproporphyrin I ist folgende:



*Koproporphyrin III* ist dadurch von I unterschieden daß bei  $C_7$  und  $C_8$  Propionsäurerest und Methylgruppe ihre Rolle vertauscht haben. Das *Koproporphyrin* des Stuhls und Urins besteht etwa zu gleichen Teilen aus Typus I und II. *Uroporphyrin I* bietet folgendes Bild



Das Uroporphyrin enthält mithin an den 8 reaktionsfähigen C Atomen 4 mal je 1 Essigsäure- und Propionsäurerest

Die 8fache Carboxylierung macht das Uroporphyrin in Form seiner Salze hart. Durch trockenes Erhitzen läßt es sich unter Abspaltung von 4 CO in Koproporphyrin überführen (H. FISCHER)

Im Körper scheint allerdings eine derartige Umwandlung nicht möglich zu sein, da einmal fertig ausgeprägte Porphyrintypen selbst innerhalb derselben Isomerenreihe (Proto  $\rightleftharpoons$  Kopro  $\rightleftharpoons$  Uroporphyrin) sich soweit wir bisher orientiert sind nach ZEILE nicht mehr verändern können.

Uroporphyrin ist das einzige natürliche Porphyrin, dessen Synthese bisher noch nicht gelungen ist [ZEILE (ZII)]. Uroporphyrin wird von den Porphyrinurikern in vermehrter Menge ausgeschieden. Dabei handelt es sich anscheinend in erster Linie um Typ III. Bei den Porphyrinen ist es meist die 1. Isomere. So wurden in dem berühmten Fall PETRY (S. 977) täglich 1 g Uroporphyrin vorwiegend vom 1. Typ ausgeschieden.

Die Vorstufe der einzelnen genannten Porphyrintypen ist anscheinend das *Porphobilinogen* von WALDENSTROM, das neben Uroporphyrin aus dem Harn akuter Porphyriker gewonnen wurde. Es hat die Hälfte des Molekulargewichts eines Porphyrins, nämlich 350. Nach WATSON u. Mitarb. soll es aus Uroporphyrin I und III allerdings nicht mit voller Carboxylzahl bestehen.

Im Reagenzglas läßt sich Porphobilinogen auch ohne Zellfermente leicht in Uroporphyrin beider Typen umwandeln, so daß offenbar die Seitenketten in richtiger Anordnung bereits vorgebildet sein müssen [Reaktions- und Bildungsmöglichkeiten bei ZEILE (ZII)].

Ein wichtiges Abbauprodukt der Porphyrine ist das 1934 von BINGOLD entdeckte Pentdyopent, so genannt nach seiner Hauptspektrallinie bei 525 m, und seine Vorstufe, das Pro-Pentdyopent, im Prinzip die Halbierung des Porphyrinrings.

Auf die Bedeutung dieses Stoffes den BINGOLD ganz an das Zentrum des biologischen Blutfarbstoffwechsels stellt kann hier nicht näher eingegangen werden [Zusammenfassendes und Schema bei BINGOLD (Z 1)]

Pentdyopent ist von BINGOLD im Urin nachgewiesen. Bei hämolytischen Prozessen und Leberfunktionsstörungen tritt es hier vermehrt auf.

Eine weitere Dipyrrylverbindung ist das von SIEDEL u. Mitarb. entdeckte Mesobilfusin. Es findet sich bei Wöchnerinnen und Myopathikern, hat aber keine Beziehung zu den Porphyrinopathien.

Über Beziehungen zwischen Hämoglobin und Cytochrom c Stoffwechselberichtete 1949 A. VANNOTTI. Beide unterscheiden sich durch einen verschiedenen Eiweißteil, aber Funktion und Peakton sind sehr verschieden. Das Hb ist 2wertig und dient dem Sauerstofftransport, während das Cytochrom c zwischen Ferro und Ferrisen lagert und herpendelt und auf diese Weise seine Funktion in der Zellatmung versieht.

## b) Symptomatologie und Verlauf der Porphyrinopathien

Die Porphyrinrankheiten zerfallen in 2 große, sich wesentlich voneinander unterscheidende Gruppen, die symptomatischen oder toxischen meist harmlosen Porphyrinuren und die endogenen zum Teil konstitutiv bedingten essentiellen Porphyrinopathien mit ihrer oft sehr ernstesten Prognose.

### a) Die pathologischen Porphyrinurien

Schon normalerweise enthalten Urin und Kot kleine Mengen von Porphyrinen, insbesondere Koproporphyrin (GARRODD, SAILLET, FISCHER u. a.) früher irrtümlich als Hamatoporphyrin bezeichnet und Uroporphyrin, doch gehen beim Gesunden diese Mengen nicht über 0,5 mg täglich hinaus. Davon im Urin maximal 0,1 mg/Tag. Von einer pathologischen Porphyrinurie wird erst dann gesprochen, wenn diese Werte erheblich überschritten werden. Es tritt nach FISCHER (Z) oft auch im Urin ein Porphyrin mit nur 5 Carboxylgruppen hinzu und H. FISCHER hält für möglich, daß auch noch andere Porphyrine mit anderem Gehalt an Carboxylgruppen darzustellen sein können, obwohl sie bisher im Urin noch nicht isoliert wurden.

Zum Nachweis der Urinurie Stuhlporphyrin wird durch Vorharmittelzusatz kangerotete Urin mit Äther extrahiert und spektrisch untersucht, wobei die verschiedenen Porphyrintypen charakteristische Absorptionen aufweisen.

Die Werte für das Koproporphyrin betragen bei normalen 5,39, 4,6 und 5,09  $\mu$  für das Uroporphyrin 9,6, 5,76, 5,36 und 6,113.

THANHAUSER (Z S 536) empfiehlt für qualitative Zwecke die sehr empfindliche LANGKREUSsche Probe, die durch Urin, eventuell unter Zusatz von Phosphat mit 100 cm 10% Natriumlangosalt. Der dabei entstehende Phosphatniederschlag der die Porphyrine mitreißt, wird auf dem Filter mehrfach gewaschen, dann in 5% Salzsäure gelöst und mit Salzsäure-Alkohol (8) gründlich auf dem Waschrade zerrieben und ausgewaschen. Das Filtrat wird dann vor einer Bohrspindel in einem an ultravioletten Strahlen reicher Leuchtapparat auf Fluoreszenz geprüft. Tefrote Fluoreszenz zeigt dann Porphyrin an. Der Harn der Porphyrinurie zeigt bei der LANGKREUSschen Reaktion Aldehydreaktion, die bestehen bleibt.

Je höher der Gehalt des Urins an Porphyrinen, um so intensiver ist die Rotfärbung des Urins, die von Rosa über Purpur und Burgunder bis ins Schwarzrot gehen kann. Bei der letzteren Nuance handelt es sich nach GÖTTNER (Z) (1909) um das sogenannte Urofaecol, das nach H. FISCHER aus einer Verharzung des Porphyrinogens entsteht. Dieser Stoff ist die farblose Vorstufe der roten Porphyrine und der sich erst beim Stehen am Licht und bei Zutritt von  $O_2$  umwandelt.

Die qualitativen Störungen des Eiweißstoffwechsels und ihre Behandlung

So kann es vorkommen daß der frisch gelassene Urin eines Porphyrinurikers besonders bei geringem Gehalt in seiner Farbe sich vom normalen Urin nicht unterscheidet

H FISCHER u MEIER BETZ haben versucht beim gesunden Menschen experimentell eine Porphyrinurie zu erzeugen Bei der Verfütterung von 0.5 g Hamatoporphyrin blieb der Urin porphyrinfrei aber der Stuhl wurde durch das nicht resorbierte Porphyrin intensiv rot gefärbt Auch verfüttertes Uroporphyrin ging nicht in den Urin über sondern fand sich im Kot wieder So mußte zu subcutanen Hamatoporphyrin Injektionen übergegangen werden für die aber das Kunstprodukt Einspritzung quantitativ im Urin wiedergefunden (H FISCHER) koproporphyrin ging bei gleicher Applikationsart bei Kaninchen und Mäusen vorwiegend in den Kot

MEIER BETZ fand in seinen Selbstversuchen mit intravenösen Injektionen von 0.2 Hamatoporphyrin nur ganz geringe Mengen im Harn während es lange im Blute nachweisbar war Um die zuerst von HAUSSMAN festgestellte photosensibilisierende Wirkung an sich selbst auszuprobieren machte MEIER BETZ einen heroischen etwas gefährlichen Selbstversuch Er spritzte sich 0.2 g Hamatoporphyrin in 10 cm<sup>3</sup> n/10 NaOH mit 300 cm physiol Kochsalzlösung intravenös ein Schon während der Injektion kam es zu langer andauernden intravenösen Rücken ausstrahlenden Schmerzen in der Lebergegend Als er dann den Unterarm höchstens eine oberflächliche Blasenbildung verursachte zeitweise in den höchsten Ödem und nach 9 Tagen zu einer Nekrosenbildung die zu einem tiefgreifenden nur sehr langsam heilenden Geschwür führte Ähnlich stürmisch wenn auch ohne Geschwürbildung wirkte eine 10 min lange Bestrahlung von Gesicht und Händen Potung Schwellung und Infiltrationen waren sehr stark Drei Tage später kam es zu starken subepidermalen Abschnüppungen der Epidermis und schließlich Borstenbildung Es handelte sich also in diesem außerordentlich eindrucksvollen Versuch um die Erzeugung einer echten Porphyrie mit einem weder normal noch pathologisch vor kommenden Porphyrin

Analoge Versuche mit natürlichen Porphyrinen (Uro und Koproporphyrinen) beim Menschen sind meines Wissens bisher nicht angestellt doch ist kaum anzunehmen daß sie anders als beim Tier ausfallen würden d h es kommt zur Ausscheidung in Harn und Kot

Der Abbau der Porphyrine vollzieht sich wahrscheinlich in der Leber Ist diese gesund so wird sie bei einer mäßigen Vermehrung einstromender Porphyrine annehmend mit der Beseitigung fertig Zu einem Übertritt in den Urin kommt es erst wenn entweder die Mengen zu groß für die Leistungsfähigkeit der normalen Leber sind oder dies Organ krank ist

Eine abnorme Porphyrinvermehrung kann sich im Darm bei schweren Entzündungsprozessen und starken Porphyrinbildung durch Bakterien ferner durch Faulismus keln Der Nachweis daß Uroporphyrin durch Darmbakterien entsteht wurde zuerst von HAUSSMAN festgestellt durch SÄPPÄY u SCHWIMM geföhrt die nach Blutzufuhr sowohl im Stuhl wie im Harn Porphyrine auftreten haben THANNHARTER (Zf S 536) bezweifelt allerdings daß diese Bakterien eine so starke Carboxylierung wie sie beim Uroporphyrin vorliegt vornehmen können sondern nimmt an daß sie im intermediären Stoffwechsel entstehen und dann durch Stuhl und Urin wieder ausgeschieden werden Eine Entscheidung ist hier wohl schwer zu treffen

Voraussetzung für das Auftreten einer Porphyrinurie ist natürlich daß die Resorptionsstörungen die z. B. bei Pankreasinsuffizienzen Sprue und HEINTZSCHER Krankheit recht erheblich sein können nicht zu einer Porphyrinretention führen. VANNOTTI führt einen Teil der bei solchen Retentionen manchmal auftretenden Beschwerden wie abnorme Peristaltik und Spasmen auf Porphyrinintoxikation zurück.

Eine Überbelastung der an sich primär gesunden Leber liegt bei allen Krankheitsarten und Intoxikationen vor die zu einem vermehrten Blutzerfall mit starker Porphyrinbildung führen. Dazu gehören vor allem sämtliche hamolytischen Anämien speziell die unbehandelte Anämie perniosa bei der FISCHER u. HILLER (Z) BORST u. KOWIADOFFER (Z) WATSON (Z) VANNOTTI (Z) u. a. eine vermehrte Ausscheidung vom Koproporphyrin. Isahen Auch bei hamolytischem Ikterus kann das der Fall sein.

Groß ist die Peino der Intoxikationen die zu Porphyrinurien führen. An der Spitze steht das Blei das besonders große Ausscheidungen von Porphyrin III bedingt [GROTEPASS FISCHER (Z) DUESBERG WALDENSTROM (Z) u. a.] oft als erstes Zeichen der Vergiftung. VANNOTTI (Z) fand hier Koproporphyrin auch im Knochenmark und zwar in den Erythroblasten und vermutet an dieser Stelle den ersten Angriffspunkt der die Synthese des Hämoglobins speziell wohl den Einbau des Eisens verhindert so daß ein eisenreiches Porphyrin disponibel wird.

Von weiteren Metallen die manchmal zu abnormer Porphyrinbildung und Ausscheidung Anlaß geben können seien Quecksilber Phosphor (HAMMERER u. a.) Zink Arsen (Salvarsanpräparate) Anilin Cocain und gewisse Schlafmittel wie Sulfonal Veronal und Trional erwähnt. Allerdings gehören dazu besonders hohe Dosen und anscheinend auch eine gewisse Disposition die bei Frauen offenbar größer ist als bei Männern. Auch Sulfanilamide in großen Mengen können ver einzelt so wirken.

Der Mechanismus der Porphyrinogenese in allen diesen Fällen ist noch unklar [Hypothesen bei VANNOTTI (Z)]. Merkwürdigerweise kommt auch bei Kollapsen häufiger eine Porphyrinurie vor die erst recht rätselhaft ist.

Die 2 große Gruppe von Porphyrinurien betrifft Schädigungen und Krankheiten der Leber. Es ist möglich daß solche schon in einzelnen Fällen der 1. Gruppe vor liegen wie z. B. bei schweren Enteritiden und Sprue in denen wahrscheinlich oft toxische Produkte durch die Pfortader der Leber zufließen deren Entgiftung für diese eine Überbelastung bedeutet. Da die Leber das Zentralorgan des Porphyrinstoffwechsels ist so wird verständlich warum fast alle vermehrten Porphyrinausscheidungen und Krankheiten dieses Organs mit einer vermehrten Porphyrinausscheidung einhergehen. Nach meinen eigenen Erfahrungen (vgl. z. B. GRAFE u. TRÖPP) ist die quantitative Bestimmung der Porphyrine im Harn die zur Zeit die für klinische Zwecke zu kompliziert ist. Das entspricht auch der allgemeinen Beurteilung die auch von VANNOTTI (Z) geteilt wird. Schon leichte fieberhafte Infekte erst recht chronische Infektionskrankheiten wie z. B. Tuberkulose, führen fast ausnahmslos zu einer vermehrten Porphyrinurie die wieder verschwindet wenn die Krankheiten zur Ausheilung kommen.

So schwerer der Leberschaden um so größer im allgemeinen die Porphyrinausscheidungen. Genannt seien Hepatitiden jeder Art jeder Ikterus hepatischer Genese Cirrhose Leberatrophien und toxische Leberschädigungen [Lit. bei VANNOTTI (Z)]. Selbst ausgedehnte Lebertumoren bei denen sonst alle Leberfunktionsprüfungen negativ ausfallen gehören hierher. Auch die normale Schwangerschaft erst recht die Eklampsie gehen mit einer pathologischen Porphyrinurie

Die qualitativen Störungen des Eiweißstoffwechsels und ihre Behandlung  
 einher Meist handelt es sich um Porphyrin I das wahrscheinlich nicht nur durch  
 mangelhafte Zerstörung sondern auch durch vermehrte Produktion im Überschuß  
 in der Leber sich anhaufft (ZEILE DOBRINER BEVOSCH u a)  
 In den meisten Fällen von Porphyrinurie fehlen Symptome einer Porphyrin  
 vergiftung Nur bei besonders hohen Anhaufungen können spezifische Krankheits  
 Erscheinungen wie bei der gleich noch zu besprechenden Porphyrin auftreten Es  
 sind dies vor allem Darmstörungen spastischer Art bis zum Ileus manchmal auch  
 Photosensibilität und Polyneuritis

### β) Die Porphyrinen

Im Gegensatz zu den Porphyrinurien in denen es sich um sekundäre sympto  
 matische Anomalien des Umsatzes und der Ausscheidung von Porphyrinen han  
 delt sind die Porphyrinen primäre essentielle oft konstitutionelle Leiden von  
 großer Rarität Die Gesamtzahl betrug bis 1939 250 Fälle (GOLDMAN u Mitarb)  
 Dazu kommen zahlreiche neue (REINWEIN ABRAHAM LINDNER DAVIES GOLD  
 MAN SWINNEY u Mitarb (REINWEIN ABRAHAM LINDNER DAVIES GOLD  
 FRAUEN nach WALDENSTROM (Z<sub>1</sub>) sogar in 65% der Fälle und vor allem  
 das 3 — 5 Jahrzehnt  
 Es ist das große Verdienst von GUTHRIER (1911) die damals zerstreut  
 legenden Beobachtungen gesammelt und durch eigene ergänzt zu haben Es war  
 damals nur 12 Er erkannte auch bereits die große Bedeutung konstitutionel  
 ler Faktoren und sprach geradezu von Porphyrismus Er rechnete dazu eine neuro  
 pathische Konstitution mit labilem Nervensystem und Neigung zu Neurosen  
 ferner die Neigung zu abnorm starken Pigmentierungen vor allem von Haut und  
 Haaren

Später hat sich vor allem WALDENSTROM (Z<sub>1</sub>) mit der Frage der konstitutio  
 nellen Grundlage der Porphyrinen befaßt In vielen Fällen vor allem gilt das für die  
 kongenitale Form die heute meist GUTHRIERsche Krankheit genannt wird besteht  
 zweifellos eine erbliche Belastung und familiäres Auftreten WALDENSTROM (Z)  
 berichtet über 17 schwedische Familien mit mindestens 2 Fällen G DEAN u  
 H D BARNES beobachteten in Südafrika (1906) eine 185 Mitglieder zählende  
 Porphyrinfamilie mit 50% erblicher Dominanz (1906) eine 185 Mitglieder zählende  
 wurden von ihnen mitgeteilt VANNOTTI (Z<sub>1</sub> S 637 (1944)) gibt eine lange Liste  
 solcher Beobachtungen LARJANSKO hat sogar über 7 Fälle in der gleichen Familie  
 berichtet In mehreren Familien waren mindestens 2 Generationen betroffen  
 Drei Geschwister von LITKE hatten gleichzeitig einen Turmschädel während  
 3 andere normale weder diesen noch eine Porphyrin aufwiesen LUTKE bringt  
 Porphyrin und Turmschädel in einen inneren Zusammenhang was mit sehr wenig  
 plausibel erscheint da dies Zusammenreffen offenbar größte Rarität ist WALDEN  
 STROM (Z<sub>1</sub>) u a nehmen eine dominante Vererbung der Porphyrin an  
 Das Wesen wird von BORSI u KOWIGDORER (Z<sub>1</sub>) in einem Putschschlag in  
 embryonale Verhältnisse gesehen oder wenigstens die Neigung dazu Pathologisch  
 anatomisch kann man es so auffassen aber eine befriedigende Erklärung ist es  
 natürlich nicht Porphyrinen selbst erheblicher Art brauchen nicht immer klinische  
 Erscheinungen zu machen so daß man von einer latenten Porphyrin gesprochen  
 hat Es ist das kein sehr glücklicher Ausdruck denn die Porphyrin mit ihrem  
 typischen Urin als Krankheit ist ja manifest nur macht sie aus unbekannten  
 Gründen manchmal keine klinischen Erscheinungen Diese können allerdings  
 jederzeit eintreten unter Umständen erst nach 8 Jahren wie in einer Beobachtung  
 von HOLLAND u SCHEIDTMEYER

Um eine Einteilung der Porphyrin hat sich zuerst GUTHRIER (1912) bemüht Er  
 erkannte auch bereits daß es 2 voneinander prinzipiell verschiedene Gruppen gibt

eine kongenitale und eine nicht kongenitale Form die er weiter in genuin akut toxisch akut und chronische Hamatoporphyrin unterteilt Die Bezeichnung Hamatoporphyrin ist heute nicht mehr am Platze da wir wissen daß Hamatoporphyrin ein Kunstprodukt ist das im Organismus gar nicht vorkommt Die Trennung von akuter und chronischer Form unterbleibt am besten da sie sich wie auch VAN VOTTI (Z<sub>1</sub>) und kürzlich PRIEWEY betonen oft gar nicht durchführen läßt Bei den toxischen akuten Hamatoporphyrinen (GÜNTHER) handelt es sich wohl im wesentlichen um die schon besprochenen Erythrurinen

Von anderen Einteilungsversuchen sei die Orientierung nach der Art der aus geschiedenen Porphyrine (Isomerenform) erwähnt wie SCHREYER u. CARRÉ (Z<sub>11</sub>) sowie WALDENSTROM (Z<sub>1</sub>) sie vorgeschlagen haben Es wäre zweifellos die befriedigendste Trennung die biologisch und chemisch Vorteile bietet Im Urin der Porphyriniker sind von zahlreichen Autoren sowohl Typ I wie Typ III des Protoporphyrins gefunden ferner Uroporphyrin I und III ferner im Stuhl Koproporphyrin III Protoporphyrin IX Deutoporphyrin IX und Porphyrine mit 5 bis 8 Carboxylgruppen (McSWINEY u. Mitarb.) letztere bei der akuten nicht angeborenen Form aber die Zuordnung zu einem bestimmten klinischen Typ scheint nicht möglich Auch liegen in dieser Richtung bisher noch zu wenige Untersuchungen vor VAN VOTTI (Z<sub>1</sub>) empfiehlt daher die akute nicht kongenitale Form nicht weiter zu unterteilen und wenn überhaupt eine cutane abdominale und neuritisch nervöse Form zu unterscheiden

Sehr zweckmäßig scheint mir die Trennung in 1 kongenitale oder lichtempfindliche Form 2 die akute idiopathische intermittierende Form wie WATSON (Z<sub>1</sub>) sie vorschlägt Dazu kommen 3 Modifikationen (Idiophoria cutanea tarda und hepatica (WATSON u. Mitarb.))

#### aa) Die kongenitale cutane photosensibile Porphyrin (GÜNTHERsche Krankheit)

Dies Leiden ist eine der seltensten und merkwürdigsten Krankheiten die es auf dem Gebiete der Inneren Medizin gibt Charakterisiert ist es durch Ausscheidung von Porphyrin I und III mit Überwiegen von Uro- und Koproporphyrin I sowie schwere Hautschädigungen

GÜNTHER (Z<sub>1</sub>) stellte in seiner monographischen Darstellung die ersten 13 Beobachtungen darunter seinen berühmten Fall Ictus zusammen

PRIEWEY schätzte 1918 die Zahl der einschlägigen Berichte auf etwa 30 und fügt ihnen eine eigene Beobachtung hinzu 3 weitere stammen von BRUNSTON u. MASON (1930) und je 1 von CIMSON u. Mitarb. sowie FINLAY u. BARNES II u. weitere von G. DEAN u. H. D. BARNES (1936) WATSON (Z<sub>1</sub>) spricht (1949) nur von höchstens 6 in Amerika beobachteten Fällen Obwohl er selbst sich theoretisch und klinisch sehr eingehend mit den Porphyrinopathien beschäftigt hat verfügt er über keine eigene Beobachtung dagegen über 18 Fälle anderer Formen in 8 Jahren Die wenigsten Kliniker haben hier eigene Erfahrungen und keiner verfügt wohl über mehr als eine Bei dem großen Verdienst das GÜNTHER sich um die Aufstellung und Erforschung dieses Krankheitsbildes erworben hat schlug VAN VOTTI (Z<sub>1</sub>) vor sie nach ihm zu benennen und ich möchte mich wie PRIEWEY dem anschließen

Die photosensibilisierende Wirkung des Hamatoporphyrins beschrieb zuerst HAUPTMANN (1909) Sicher existiert die Krankheit schon viel länger Die Betroffenen kamen vorwiegend in die Hände der Dermatologen die Hydroa Epidermolytica bullosa Impetigo Krohnus usw. diagnostizierten ohne dem roten Urin besondere Bedeutung beizulegen Erst GÜNTHER (1911) deckte die Zusammenhänge auf und lenkte die Forschung in die richtigen Bahnen





Akute idiopathische intermittierende Porphyrin

doch manchmal wie bei jeder schweren Intoxikation auch andere Organsysteme befallen. Es sind das vor allem die Kreislauforgane und die Blut bildenden Apparate. Häufig sind vasomotorische Störungen wie Tachykardie, Schweißausbrüche und Kopfschmerzen, die teils durch direkte Einwirkungen teils zentral nervös ausgelöst werden. Der Blutdruck ist manchmal gesteigert, doch kommen wie schon oben (S. 979) erwähnt auch Hypotonien vor. Die Erythropoese kann als Ausdruck einer Knochenmarkseinwirkung der Porphyrine nach beiden Richtungen gestört sein. Neben leichten sekundären Anämien, die allerdings viel seltener sind als bei der kongenitalen Form, sind Polyglobulien sogar relativ häufig. VASVOTTI (Z. S. 647) führt sie auf eine Knochenmarkszunahme durch die Eisenkomponente des Hb zurück. Daß diese vermehrt im Blute kreist, ist durch die starke Hemosiderose der Organe (BORST u. KÖNIGSDORFER (Z.) VANNOTTI (Z)) erwiesen. Es ist das aber offenbar nicht die Folge einer gesteigerten Hämolyse. Die Resistenz der Erythrocyten ist normal. Wohl aber wird vermehrt Methämoglobin gebildet, was in einer manchmal sehr ausgesprochenen Cyanose sich manifestiert. VASVOTTI (Z) führt das auf eine Verminderung der Hemmung der Bluthatalase zurück. Auch das Ineretssystem kann Veränderungen aufweisen. Es ist wohl kein Zufall, daß die Menstruation oft mit dem Einsetzen der akuten Anfälle zusammen fällt.

Sehr merkwürdig ist die oft beobachtete Überfunktion der Schilddrüsen während der Anfälle. Oft ist sie schon palpatatorisch vergrößert. Häufig sind ausgesprochene thyreotoxische Erscheinungen. Auch die von VASVOTTI (Z) manchmal gefundene Grundumsatzsteigerung dürfte darauf zurückzuführen sein. Auch bei anderen Intoxikationen wie z. B. beim Blei können solche Überfunktionserscheinungen der Schilddrüse auftreten, wobei es schwer zu entscheiden ist, ob der Angriff primär an der Thyroidea oder an dem übergeordneten hypophysären dienecephalen System erfolgt.

Von den Unterfunktionszuständen der Nebennieren war schon die Pseudoparaparkinsonie (S. 979) beschrieben. Von den Störungen sind bisher in W. noch nicht beschrieben. Schließlich seien noch die Leberschädigungen erwähnt. Mit den üblichen Belastungsproben sind sie bei den akuten Anfällen fast in jedem Falle nachweisbar. Schon die starke Urobilinogen- und Urobilinurie spricht in diesem Sinne. Manchmal können die Veränderungen so schwer sein, daß es zu Hypercholesterinämie und Pest u. Erhöhung und sogar wie WEISS in einem Falle beobachtete zur Ausscheidung von Tyrosin und Leucin im Harn wie bei akuter gelber Leber atrophie kommt.

Als eine Sonderform hat VANNOTTI (Z) von den akuten Porphyrin die Myoporphyrie abgetrennt. Er hat sie bisher nur 2mal beobachtet, auch fehlen bisher weitere Mitteilungen darüber. Doch ist es möglich, daß vereinzelt bei akuten Porphyrin anfallen auftretende Muskelschmerzen hierher gehören. VANNOTTI (Z) führt die in seinen Fällen beobachteten starken Ausscheidungen von Uroporphyrin I und III, die von starker Kreatinurie begleitet sind, auf starke Muskelein-schmelzung zurück, bei denen Myoglobin frei wird. Er setzt diese Erscheinungen in Beziehung zu der paroxysmalen Myoglobinurie der Pferde (S. 979). Die im Betz (1927) beschriebenen Porphyrinurie beim Menschen (vgl. dazu Urin) Das ist die sog. Myoglobinurie (S. 979) nach AMO (S. 979).

qualitativen Störungen des Eiweißstoffwechsels und ihre Behandlung

Zum Schluß müssen wir uns noch die Frage vorlegen Woher kommt es zur Auslösung der akuten Porphyrine die doch im wesentlichen eine Intoxikation ist! Daß konstitutionell manchmal auch hereditär eine Krankheitsbereitschaft vorliegt unterliegt keinem Zweifel Welches aber sind die auslösenden Ursachen die zur Manifestation führen? Daß das Auftreten der Anfälle oft in die Zeit der Menstruation fällt wurde schon erwähnt Es ist das verständlich da der weibliche Organismus in dieser Zeit psychosomatisch besonders labil und anfällig ist In anderen Fällen sind Infektionen vorausgegangen besonders auch der Typhus Früher wurde vor allem der Typhus genannt Wenn dergleichen noch weiter Fall sein kann wie vor allem die zuverlässige Beobachtung von HEINECKE zeigt so sind das doch anscheinend größte Risiken die schon lange nicht mehr beschrieben sind In den letzten Jahren sind verschiedene Beobachtungen von FAY u. KLOFFAYNE PARK u. LUDWIG (Lit dort) mitgeteilt daß Sulfonamide und eine zahnärztliche Behandlung (Arseneinlage) mit sehr heftigen Schmerzen und deren Derivate anfallsauslösend wirken können In einem Falle von REINKE war eine zahnärztliche Behandlung (4 Tabletten auf einmal) zu ihrer Bekämpfung unmittelbar vorausgegangen In anderen Fällen werden heftige Gemütsbewegungen oder körperliche Strapazen kurz vorher erwähnt Oft aber sind solche eventuell als Auslösung in Betracht kommende Faktoren nicht zu erweisen so daß die Anfälle wie der Blitz aus heiterem Himmel schlagartig einsetzen Die Krankheitsbereitschaft bedarf zur Manifestation also durchaus nicht immer einer Bähnung Das größte Rätsel das die akuten Porphyrine aufgeben besteht aber zu erklären darin daß die gleichen Porphyrine bei der kongenitalen Form ausschließlich Hautveränderungen bei der intermittierenden Form ausschließlich Schädigungen an den inneren Organen setzen Weder die Chemie noch die pathologische Anatomie vermögen hier bisher eine Erklärung zu geben

c) Pathologisch anatomische Befunde

Porphyrinen sind in der Regel so harmlos daß die Kranken nicht daran sterben sondern höchstens an dem Grundeiden Wenn überhaupt Veränderungen bei solchen Sektionen gefunden wurden so handelte es sich höchstens um mäßige Porphyrinablagerungen an den inneren Organen besonders in der Leber Fallo von kongenitaler Porphyrin (Z) erwähnt in seiner großen monographischen Darstellung von 1914 nur die Sektion des berühmten Falls Petry die Borsst u. KONTIGSDORFER (Z) in ihrer Monographie eingehend geschildert haben Hier wurde wie schon erwähnt eine hochgradige Ablagerung von Porphyrin in Form amorpher und kristallinischer Farbkörner in der Haut aber auch in den meisten inneren Organen gefunden Den gleichen Befund erhob BILGELER HERTZ bei dem Kranken von REINKE und der an einer Tuberkulose starb Hier waren besonders auch die Knochen und Gelenke verfarbt durch starke Porphyrinablagerungen Bei der akuten idiopathischen intermittierenden Form der Porphyrine sind die Befunde und die Pigmentablagerungen meist sehr viel geringer Charakteristisch ist geradezu wie auch VANKOTZ (Z) hervorhebt die Diskrepanz zwischen sehr reichem anatomischen Befund Es ist das verständlich weil es sich bei dieser Krankheit sehr weitgehend um funktionelle Störungen handelt Vor allem bei der abdominalen Form ist fast immer die Leber mehr oder weniger schwer verändert manchmal nur in Form von fettiger Degeneration Hamoderose und leichter Bindegewebswucherung oft aber in Gestalt schwerer

Parenchymschädigungen im Sinne einer chronischen Hepatitis oder Cirrhose sehr selten einer akuten oder subakuten Leberatrophie. Die Hamoderose ist gewöhnlich nicht auf die Leber beschränkt, sondern betrifft auch Milz, Niere und andere Organe. Auch die Gefäße können beteiligt sein. Ob die in einem Falle von ERLANDSON u. LUNDQUIST festgestellte Periarteritis nodosa ein Zufallsbefund ist oder mit dem Grundleiden in irgendeiner kausalen Beziehung steht, läßt sich wohl schwer entscheiden. WALDENSTROM (Z) hält es für möglich.

Die bei der *neuralen* Form festgestellten pathologischen Veränderungen sind sehr vielseitig. Es handelt sich sowohl um entzündliche wie degenerative Veränderungen an den peripheren Nerven und auch im Rückenmark und Gehirn, meist entsprechend den klinischen Befunden. Es sind Markscheidendegenerationen, besonders in den Vorderhornganglienzellen, Lipoidinfiltrationen, Kernzerfall, Chromatolyse usw. beschrieben worden (Lit. bei VACCOTTI (Z) (1944)). Von Muskelveränderungen seien sekundäre Atrophien, Pigmentveränderungen und sehr selten auch Myositis erwähnt.

Betrachtet man vergleichend die Sektion befunde bei den beiden Hauptformen der Porphyrie und sieht dabei von der neuralen Form ab, so besteht der Hauptunterschied in der Haut. Während diese bei der kongenitalen Form von den Ablagerungen besonders stark betroffen ist, ist sie bei den anderen Formen abgesehen von gewissen anscheinend nicht porphyrischen Pigmentationen nie beteiligt. Die Ablagerungen im Körper sind sonst im Prinzip die gleichen, wenn auch bei der kongenitalen Form viel stärker und universeller, und trotzdem die enormen Unterschiede im klinischen Bilde. Mit der Feststellung, daß aus unbekannten Gründen die Haut bei der kongenitalen Form eine besondere Affinität für die Porphyrine besitzt, ist nicht viel getan. Sie ist ja auch eine Erklärung.

Das Hauptratsel ist, warum die inneren Organe keine Krankheitserscheinungen machen, obwohl sie in der Regel anatomisch viel mehr von der Porphyrie betroffen sind als die anderen Formen. Dieses Ratsel vermögen wir vorläufig nicht zu lösen, denn die Art der Porphyrine ist in allen Fällen nach den bisherigen Untersuchungen anscheinend die gleiche, wenn sie auch bei der intermittierenden Form im Urin ganz vorwiegend als Zinksalze (vgl. WARSON (Z) (1948)) bei der kongenitalen Form ohne diese Komponente ausgeschieden werden.

Ob dieser Unterschied eine Bedeutung hat, ist vorläufig noch unklar.

#### d) Diagnose und Differentialdiagnose

Die Diagnose der Porphyrinopathien steht und fällt mit dem Nachweis der Porphyrine im Urin, eventuell auch im Stuhle.

Wegweisend ist in der Regel die *Farbe des Urins*, welche die verschiedensten Töne von purpurrot bis braunschwarz annehmen kann.

Nicht alle derartig gefärbten Urine sind porphyrinhaltig. Eine Verwechslung mit bluthaltigem Harn ist wohl nur selten möglich, weil der Harn dann trübe ist und die roten Blutkörperchen ins Sediment gehen, während die darüberstehende Schicht die gewöhnliche Harnfarbe besitzt, es sei denn, daß der Harn nicht stark zersetzt ist. Rötliche Farbtöne kann der Urin auch nach Einnahme gewisser Abführmittel (z. B. *Cola Sennae*) annehmen, eine Fehlerquelle, die sich aber leicht durch die Vorgehensweise ausschalten läßt.

Blutig rot wird der Harn auch bei der *Hamoglobinurie* oder der seltenen *Myoglobinurie*. Hier ist es in der Blutbahn zur Hämolyse gekommen. Während die Stromata der roten Blutkörperchen im Körper zurückbleiben, tritt der Blutfarbstoff in den Urin über. Dies kommt bei sehr schweren Vergiftungen, schweren Infektionen, z. B. Gasbrandbациллensepsis, der seltenen paroxysmalen kalten

hamoglobinnurie u a hamolytischen Erkrankungen (zus bei BINGOLD u STRICH) vor ferner als Myoglobinnurie nicht nur bei Pferden sondern begleitet von schweren Muskellähmungen auch beim Menschen (MEYER u BETZ) Derartige Urine sind immer sehr eiweißreich durch das in ihnen enthaltene Globin was Hinsichtlich des chemischen Nachweises der Porphyrine sei auf die S 971 an gegebenenen Reaktionen verwiesen Aber nicht immer verraten sich die Porphyrine durch typische Verfärbung Es gibt auch farblose Vorstufen in die Verbindungen Porphyrinogene und Chromogene) Die Umwandlung in die charakteristischen gefärbten Pigmente findet dann meist im langer stehenden Urin statt Vor allem aber bei Anstellung der Kochprobe in saurem Milieu Zu bedenken ist ferner daß die Porphyrine und auch seltener die Porphyrinogene manchmal nicht gleich zu Anfang akuter Porphyrinurie in den Urin übertreten Das sind aber eigentlich die einzigen Fälle in denen die Urindiagnose sagt und das Wesen der Krankheit nicht erkannt wird wenn nicht häufigere Harnproben angestellt werden Das aber geschieht selbst in Inneren Kliniken gewöhnlich nur wenn an die Krankheit gedacht wird was in jedem zweifelhaften Falle unbedingt geschehen sollte

Die *kongenitale Porphyrie* (GUTHRIE'sche Erkrankung) läßt sich meist schon aus dem klinischen Bilde und der Anamnese diagnostizieren Die Hautveränderungen sind in der Regel so chronisch typisch und von der Beleuchtung abhängig daß sie kaum verkannt werden können sofern überhaupt die Porphyrinurie in Erwägung gezogen wird Vor allem sollte eine *Hydros aestivale seu vacciniiformis* immer den Verdacht auf GUTHRIE'sche Erkrankung erregen wenn sie auch einmal ohne eine solche vorkommen kann

Die *abdominale Form* wird ohne eingehende Urinuntersuchung in der Regel verkannt besonders wenn die Krämpfe wegen der Sturmschkeit und Bedrohlichkeit der Erscheinungen und der dringenden Frage eines operativen Eingriffs zunächst zum Chirurgen kommen wie es sehr oft der Fall ist Die Diagnosen laufen dann in der Regel je nach Sitz Art und Ausstrahlungen der Schmerzen und anderen Symptomen auf Cholelithiasis Nephrothiasis Ulcus perforans Ulcus Appendicitis akute Glomerulonephritis usw bis der Urinbefund die wahre Natur des Leidens aufdeckt manchmal erst nachdem bereits eine ergebnislose Operation vorgenommen wurde

Einen in dieser Richtung sehr instruktiven Fall beschreibt WATSON [Z S 737 (1947)]

Bei einer jungen Frau wurde im Laufe mehrerer Jahre hintereinander eine Appendektomie eine Thyreoektomie (wegen Tachykardie Müdigkeit und Neurose) eine Addisonbehandlung (wegen Erschöpfung und leichten Hautpigmentationen) durchgeführt bis schließlich eine völlige Lähmung aller 4 Extremitäten einsetzte und die Diagnose Porphyrinurie sicherte Es gelang die Kranke am Leben zu erhalten wenn der Urin auch noch immer kleine Mengen von Porphobilinogen und Uroporphyrin enthielt

Manchmal steht eine hartnäckige Obstipation mit uncharakteristischen Schmerzen ganz im Vordergrund Im Harn erscheint dann gewöhnlich nur Akoproporphyrin

Auch die *neurale Form* kann größte differential diagnostische Schwierigkeiten machen da sie meist unter den Erscheinungen häufigerer und bekannterer Nervenleiden wie Polyneuritis Poliomyelitis Encephalitis usw verläuft und gewöhnlich auch die gleichen Liquorveränderungen im Vordergrund so lauten die Diagnosen auf Stehen psychische Anomalien im Vordergrund selbst Korsakow'sche Psychose mal Neurasthenie Hysterie Psychopathie usw

YANAGI (Z) erwähnt daß er öfter Porphyrinuriker aus psychiatrischen Anstalten in die sie zunächst eingewiesen waren verlegt bekam

So schwierig, im Anfang manchmal die richtige Diagnose sein kann, so gelingt es doch so gut wie immer bald hinterher, sofern an die Krankheit gedacht und der ihm genügend untersucht wird.

### e) Prognose

Die Prognose der Porphyrinurien an sich ist immer gut. Wenn die betreffenden Kranken sterben, so ist das Grundleiden die Ursache, nicht etwa das sekundäre Begleitsyndrom.

Kranke mit der *longenitalen Form* können Dezenten leben erreichen, aber nie ein hohes Alter. Die Krankheit an und für sich führt nie zum Tode, wohl aber zu einer schweren Beeinträchtigung der Vitalität. Die Kranken kommen im Laufe der Jahre durch Autointoxikationen infolge der schweren Hautveränderungen immer mehr herunter und erliegen schließlich Infektionen oder sonstigen interkurrenten Krankheiten.

Die *intermittierende akute idiopathische Porphyrurie* führt nach GÜNTHER u. WALDEYSTRÖM (Z) in 60% nach WATSON (Z) in 80% der Fälle zum Tode und var meist im Laufe der ersten 5 Jahre nach Beginn der ersten klinischen Erscheinungen. In der großen Statistik von WALDEYSTRÖM (Z) die 35 Todesfälle kurzlich DE GEUYES u. Mitarb. zeichnen innerhalb des ersten Jahres Über einen schweren geheilten Fall berichteten. Die abdominale Form ist im allgemeinen unheiliger als die neurale. Der Tod erfolgt gewöhnlich oft nach mehreren Attacken und Remissionen an Kreislaufschwäche infolge der akuten Porphyrinintoxikation, seltener an Leber- oder Niereninsuffizienz oder zentral nervös, manchmal auch durch interkurrente Leiden.

### f) Die Therapie

Die sekundären Porphyrinurien bedürfen im allgemeinen keiner Behandlung, da sie mit dem Grundleiden zu verschwinden gelingt es nicht wie o. sprechende Therapie der eigentlichen Porphyrinien eingeleitet werden.

Bei der *longenitalen Form* ist diese in der Regel erfolglos und es kommt darauf an, die Haut vor Lichteinwirkung zu schützen, eventuell durch Salbverband. Dabei ist zu bedenken, daß die Lichteinwirkung die gleiche ist unabhängig davon, ob die Strahlen direkt die Haut treffen oder durch Fensterglas hindurchgehen. Bei besonders hochgradiger Photosensibilität der Haut läßt sie zeitweiser Aufenthalt im Dunklen nicht umgehen. Die Hautveränderungen selbst werden mit den in der Dermatologie üblichen Verbänden behandelt.

Für die *akute idiopathische intermittierende Porphyrurie* deren Ursachen nach wie vor in tiefes Dunkel gehüllt sind, wurden die verschiedensten Behandlungsvorschläge gemacht, ohne daß man sagen kann, daß die Erfolge über eine gewisse Besserung von Symptomen hinaus gehen.

Sie bewegen sich in 3 Richtungen. Die erste betrifft die Bekämpfung des akuten Anfalles mit seinen äußerst heftigen Schmerzen. Atropin hilft höchstens in leichten Fällen. Am besten und neben Wärme wohl Opate, die schon GÜNTHER (1909) empfahl, wenn sie auch leider die an und für sich schon vorhandene Verstopfung verstärken. Von Barbitur-narkoparaten und sonstigen Schlafmitteln wie etwa Sulfonal oder Trional ist dringend abzuraten, da sie die Leber belasten. Symptomatisch oder zum Teil vielleicht auch prophylaktisch wirkt auch bei Frauen deren Infälle meist mit der Menstruation zusammenfallen und durch

Die qualitativen Störungen des Eiweißstoffwechsels und ihre Behandlung

Dysmenorrhoe noch begunstigt werden eine Progesteronbehandlung (Corpus luteum Extrakte Androsteron) CYREN B usw

In zweiter Linie soll versucht werden die Bildung der Porphyrine möglichst einzuschranken Seit GUTHER (Z<sub>1</sub>) wird eine Alkalitherapie angeraten von der Beobachtung ausgehend daß im alkalischen Milieu die Umwandlung des Koproporphyrins in das giftiger wirkende urobilinogruppe reichere Uroporphyrin gehindert wird Die Alkalisierung geschieht durch eine fettreiche und chlorophyllarme Kost unter Zusatz von Na Salzen in Form von Natrium lacticum Natrium citricum Natrium bicarbonicum während Kalisalze nach VANNOTTI (Z<sub>1</sub>) hier weniger günstig wirken

Auch intravenöse Calciumgaben sind empfohlen worden weil sie leicht eine Verbindung mit den Porphyrinen eingehen und in dieser Form relativ unschädlich im Knochen zur Ablagerung kommen Bei Bleivergiftung hat diese Therapie sich manchmal bewährt bei den Porphyrinen ist sie umstritten Während z B VANNOTTI (Z<sub>1</sub>) sie empfiehlt sah WATSON (Z<sub>1</sub>) keinerlei Erfolge

Eine weitere Gruppe von Behandlungsverfahren sucht auf die Leber die bei den Porphyrinen in der Regel geschädigt ist einzuwirken

Diätetisch ist hier eine Milch Amylaceenkost recht zweckmäßig Früher wurde damit eine Traubenzucker Insulinbehandlung verbunden Später wurden Leberpräparate B<sub>12</sub> Vitamine wie B<sub>1</sub> B Nicotinsäure und Vitamin C aus den verschiedensten theoretischen Gründen bevorzugt Auch WALDENSTROM u VANNOTTI rieten dazu

VANNOTTI (Z<sub>1</sub>) sah vor allem gute Resultate bei Verwendung des Becoeym Roche WATSON vermehrte bei Leberpräparaten einen Erfolg während GOLDMAN u KAPLAN damit längere Remissionen erzielen konnten

Heute ist wohl die Kombination von Methionin mit Cholin während Goldmans Leberschutztherapie bei einer eiweißreichen Kost die allerdings bei Porphyrin kein Fleisch enthalten darf

Großere Erfahrungen mit diesen neuesten Methoden der Leber- und Porphyrintherapie liegen meines Wissens bisher noch nicht vor

Versuche mit Decoxy corticosteronacetat (wegen der Vermutung einer Nebenmerenuffizienz) oder von Pantotensäure verliefen nach DAVIES ergebnislos während HOESCH nach Pantotensäure eine Abnahme der Kopro und Uroporphyrinausscheidung sah die mit Fortlassen des Mittels wieder schwand Strick (unter BRONOLD) sowie LUTS u VAN DIEK sahen Gutes von B<sub>12</sub> Vitaminen besonders Lactoflavin C A MULLER PARIS kurzlich (1953) von 7 tägiger Hillernation

## Literatur

- Neuere zusammenfassende Darstellungen des Gesamtgebietes (Z<sub>1</sub>)
- BORST M u H KUNIGSDORFER Untersuchungen über Porphyrine Leipzig Hirzel 1936 -
- BRUNSCHE J Die Porphyrine Leipzig Barth 1939
- DOBNER K and C F FROEDS The Porphyrins in Health and diseases Physiology Per - 0 416 (1910)
- GUTHER H Die Bedeutung der Hämatoporphyrine in Physiologie und Pathologie Path I - 0 631 (1922) - Hamatoporphyrine in Krankheiten des Blutes u der blutbildend u Organe von A SCHITTNEBEL II 625 Berlin Springer 1939
- LICHTWITZ L Die Porphyrinurie in Hdb d inn Med 2 Aufl 4/1 S 948 (1936)
- RICCIARDELLI L Porphyrine e porfirine Bologna Capello 1936
- THANHAUSEN S J Stoffwechsel des Blutes u Gallenfarbstoffe in Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten 15 München Bergmann 1929
- VANNOTTI A Porphyrins and Porphyrinopathies Berlin Springer 1937 - Porphyria and Porphyrinopathies Hdb d inn Med 3 Aufl 1/2 S 67 (1944) - Hdb d inn Med 4 Aufl VII - S 780 (1953)

WALDENSTROM J. Studien über Porphyrine A ta m d scand Suppl (Stockh) (1937) —  
WATSON C H. The Textbyrins and their relation to disease Oxford Medic N S I (1939) —  
PORPHYRIA IN CECILE porphbook of medicine J ed 8 734 d Philadelphia and London Saun  
1948

### Zusammenfassende Darstellungen (Z) vgl auch (/)

#### Chemie und Stoffwechsel der Porphyrine

- BINGOLD K u W STICH Fortschritte auf dem Gebiete der Blutfarbstoffe Frg inn Med  
N F 7 (1934) — BRUGSCH J Die Porphyrine Leipzig Barth 1936  
CARPÉ C Die Porphyrine Leipzig Thi m 1936  
DUESBERG I Zur Physiologie und Pathologie des Hämoglobinstoffwechsels Referat auf  
dem 54 Kongr f inn Med Verh 371 (1938/39)  
FISCHER H u H ORTH Die Chemie des Hämoglobins I Hälfte Leipzig Akad Verlags  
gesellschaft 1937 — FELIX K. Physiologische Chemie 113 und 333 Heidelberg Quelle  
u Meyer 1931  
HAUROWITZ F. Der Blutfarbstoff und seine Derivate in Fortschritte der Biochemie 1938 bis  
194 II 106 Basel New York Karger 1948 — HEMPHREY L. Der Hämoglobinstoffwechsel  
und seine Beziehung zur Blutbildung und Blutzerstörung in Hdb d Inn Med 3 Aufl II  
(Blutkrankheiten) S 48 (1934) mit H BERGMANN 4 Aufl S 104 (1931) — HILLER E. Der  
Abbau im Lichte moderner Betrachtungen Dt h med W chr 1919 493  
KAMMERER H. Ausgewählte über Porphyrin Hamatin Ham Verbindungen 53 Kongr  
f inn Med Verh II 359 (1938/39)  
LEHMILARTE L. Chemische Physiologie 8 Aufl S 94 Berlin und Heidelberg Springer  
1948  
REMINGTON C. Amino acids in relation to haemoglobin synthesis Exper Med a Surg  
1 171 (1934) SCHMID I S SCHWARZ u C J WATSON. Neuere Ergebnisse auf dem Ge-  
biete der Porphyrine Act haemat 10 150 (1933) vgl u W Dt ch med W chr 1934 119  
VANOTTI A. Der Eisenstoffwechsel und seine klinische Bedeutung, Basel Schwabe  
194 — Porphyrins Their biologic and chemical importance London Hilger and Watts  
1934  
ZEILE K. Aus der Chemie des Blutfarbstoffs Referat auf dem 54 Kongr f inn Med  
Verh II 307 (1938/39)

#### Zu erarbeiten

- ALTMAN K J and others J of Biol Chem 163 19 (1944) u Arch Bioch 86 300 (1934)  
BINGOLD K. Blutkatalase und Wasserstoffsuperoxid als wirkende Kräfte beim Blut-  
abbau Frg inn Med 60 1 (1931) — Klin Wschr 1931 Nr 41 — Entstehung des häm-  
atopons und seine Bedeutung für den Hämoglobinstoffwechsel Verh d 54 Kongr f inn  
Med 413 (1938/39) — BRUGSCH J. Dt h Arch f klin Med 13 4 5 (1940) u Lohocin  
51 01 (1934) — BLOCK E K. and D RITTENBERG J of Biol Chem 139 4 (1940)  
CLARK D and A BAUNSWO. Proc Exper Biol 43 39 (1941)  
FISCHER H. Chem Ber 60 2611 (1927)  
GRINSTEIN M S SCHWARTZ and C J WATSON J of Biol Chem 130 33 (1941) —  
GRINSTEIN M M D KATSKEN and C J WATSON J of Biol Chem 14 16 (1941)  
HUFF J and W PILZWEIG J of Biol Chem 130 345 (1941)  
KAMMERER H. Dt h Arch f klin Med 13 4 5 (1940) — KLESE M. Zur Pathochemie  
des Blutfarbstoffs Dtsch Arch f inn Med 19 44 (1949)  
LANG K. Arch exper Path u Pharmacol 13 14 (1933) — LANGENDE C D. Acta  
med scand (Stockh) 133 3 (1949) — LONDON J M D SHEPHERD and D RITTENBERG J  
of Biol Chem 139 79 (1941)  
REMINGTON C. Exp Med u Surg 1 121 (1934)  
SCHMID O Z physiol Chem 133 308 131 153 (1934) — SIEDEL W u H MÜLLER  
Z physiol Chem 29 113 137 (1933) — SNELL F. Pb 1 313 (1944) 1 401 (1945) —  
Ann Rev Biochem 1 33 (1946) — SHEPHERD D and D RITTENBERG J of Biol Chem  
139 507 (1941) 139 1 (1941) — SHEPHERD D and CH S RUSSEL J Amer Chem Soc  
64 3 (1942) — SCHREIBER H. Th Klin Wschr 1934 1 334  
VANOTTI A. Schweiz med Wschr 1939 III  
WALDENSTROM J. Acta med scand (Stockh) 131 31 (1934) — Dt ch Arch f inn  
Med 11 3 (1933) — Z physiol Chem (Suppl) 2 3 (1936) — WATSON C J S SCHWARTZ  
and J HAWKINSON. Blutkatalase und Wasserstoffsuperoxid als wirkende Kräfte beim Blut-  
abbau J of Biol Chem 130 345 (1941) — WILLIAMS H. Ann Rev Biochem 1 304 (1943)  
— WILLIAMS I H MASOV H CUSICK, P WILDER J Nutr 361 (1943)



## Symptomatologie Verlauf Pathologische Anatomie Diagn. Prognose und Therapie

## Zusammenfassendes bei (Z)

## Einzelarbeiten

- ABRAHAM A C J GAVEY and N F MACLAGAN Brit Med J 327 (1947) — ARZMAN H Die klinische Röntgendiagnostik innerer Krankheiten 3. Aufl. (1930)  
 BINGOLD K u W BITCH Münch med Wschr 1930 I — BRUNSCH J Erg inn Med.  
 51 86 (1936) — BRUNSTING L A and L MASOV Arch of Dermat. 60 (1949)  
 DANNEBERG W u H REINWEIN Dtsch Arch f klin Med. 202, 213 (1930) — DAVIES D Brit Med J 846 (1949) — DEAN G and H D BARNES Brit Med J 89 (1930) — DOBRINER H J of Biol Chem 113 1 (1936) — DUESBERG R Arch exper Path u Phar  
 makol 174 303 (1934)  
 ERLANDSON und LUNDQUIST zit bei WALDENSTROM  
 FRYDLAY G H and H D BARNES Lancet 846 (1930) — FISCHER H Z physiol Chem  
 97 106 (1916) 98 78 (1916) — CHEM Ber 60 7611 (1927) — FISCHER H u MEYER BETZ  
 Z physiol Chem 83 98 (1912)  
 GARROLD A E J of Path 1 187 (1897) — GEYVES L DE et collab Ann de méd. 50  
 56 (1949) — GIBSON G H and others Brit Med J 273 (1930) — GOLDBMAN M and  
 V H HARLAN Ann Int Med 34 415 (1931) — GRAFF E and C TROFF Contributions to  
 medical Res Annivers Vol 6, Birthday of J H PRATT 8 914 Lancaster Lancet Press  
 1037 — GRAY CH H Arch Int Med 50 439 (1930) — GOTTFROU H u T ELLVIGER  
 Arch f Dermat 184 11 (1931) — GROTEPASS W Z physiol Chem 200 193 (1931) —  
 GUNTHER H Dtsch med Wschr 1911 1771 u Dtsch Arch klin Med 10, 83 (1911) (Fall  
 Petry) u 124 257 (1920)  
 HAUSMAN W Wien klin Wschr 1909 18 0 — HED P Acta med scand. 101,  
 Suppl 803 5 (1935) — HEINECKE E Inaugur Dissert Göttingen 1912 — HIESCH K  
 Dtsch med. Wschr 1947 202 — HOLLAND u SCHÜRMEYER zit bei VANTOTTI (Z)  
 S 639 (1944)  
 KAMMERER H Klin Wschr 1930 1659  
 LANGENBERG Z physiol Chem 115 1 (1921) — LARSENBERG zit bei VANTOTTI (Z) (1944)  
 S 637 — LINDNER O O Lancet 649 (1941) — LUTHY S Schweiz med Wschr 1933  
 1149 — LUTS S u C P VAN DER Ned d Tijdschr Geneesk 1300 1720  
 MARKOWITZ M Annal int Med 41, 11.0 (1954) — MASOV and FERNHAM Arch Int.  
 Med 47 467 (1931) — MEYER BETZ FR Dtsch Arch klin Med 110 416 (1913) 101 80  
 (1927) — MÜLLER C A Presse med 63 1711 (1930)  
 FINKEL and PARDINGTON Lancet 2, 3 (1930) REINWEIN H Med. Klin. 1914  
 666 — Krankheiten des Stoffwechsels und der inneren Sekretion in Lehrbuch der inner u  
 Medizin herausgeg von H DEWITZ 1. Aufl Bd 1 S 639 Stuttgart Thieme 1930 und 2. Aufl  
 Bd I H 476 Stuttgart Thieme 1932 — ROCHE J et al DERRIER C r acad Sci 213 192 (1941)  
 SAILLET Rev Med 16 542 (1900) — SCHREIBS H. Th. Klin Wschr 1904 101 und  
 334 — SCHULZ O Z physiol Chem 133 308 (1924) 141 133 (1924) — ELLVIGER D  
 and D RITTEBERG J of Biol Chem 581 (1945) — SCHWEPER J Berl klin. Wschr 600  
 (1921) — Dtsch med Wschr 1922 619 — Klin Wschr 1922 601 — SWARTY F P Mc and  
 others Biochemic J 46 147 (1950) — BITCH W Dtsch med Wschr 1900 1717 — Münch  
 med Wschr 1902 641 — BITCH W u H GORZ Dtsch med Wschr 1900 20 — SIVATO J  
 u J BODU Org Hetil 946 (1934) ref Congr Zbl 157 44 (1935)  
 TRIEL W Dtsch Ges inn Med Verh S 81 (1933) — THOSTDORF E Z f N cr 1 0  
 130 (1933)  
 FISHER J S and C A ALDRICH Psychosomat Med 16 163 (1955)  
 WALDENSTROM J Act med scand 73 281 (1934) und Dtsch Arch klin Med 1, 3 33  
 (1935) — WALDENSTROM J and LUNDQUIST Acta med scand (book) 117 1 (1944) —  
 WEISS H Dtsch Arch klin Med. 149 100 (1930) — WEHRE J Nervenarzt 26 61 (1955)  
 ZEILF A Erg Physiol 30 498 (1933)

## V Die Störungen des Wasser- und Mineralhaushaltes

Ungeheurer mannigfaltig und die Veränderungen welche der Umsatz der anor-  
 ganischen Stoffe (Wasser und Mineralstoffe) im Laufe der verschiedensten Krank-  
 heiten insbesondere von Nieren und Kreislauforganen erfährt Von älteren zu-  
 sammenfassenden Darstellungen erwähne ich vor allem diejenigen von E MEYER  
 W NONNEBRUCH J A PAVAS u R STIEBECK im Hdb d norm u pathol

Phy 101 Bd 17 (Correlationen III) Berlin J Springer (1926) sowie die neusten Referate von H W BASSI E HAUS u F JAHN H HUNGERLAND J KUNAU A F MÜLLER u H PPLEIDERER auf der gemeinsamen Tagung der deutschen Gesellschaft für Balneologie Bioklimatologie und physikalische Therapie in Gemeinschaft mit den Schweizerischen Gesellschaften für Balneologie und Klimatologie und Physikalische Medizin und Pneumatologie in Lugano Oktober 1955 (abgedruckt in der Z f angewandte Bad- und Klimatherapie 3 Jahrg H 1 Febr 1956) ferner die Zusammenfassungen von J KUNAU u A JOREZ (1955) das Referat von H ARTI mit neuester Lit (Dtsch med J 7 Jahrg H 13 S 429 (1956) und hinsichtlich des Wasserhaushaltes die ausgezeichnete Zusammenfassung von J R POBINSKY (1955)

Es gibt kaum eine Krankheit die nicht von Anomalien des Wasser und Mineralstoffwechsels begleitet wird aber als eigentliche Stoffwechselkrankheit auf diesem Gebiete gilt nur der Diabetes insipidus und daher soll nur er im folgenden zur Darstellung kommen

## Der Diabetes insipidus

### a) Definition und allgemeine Vorbemerkungen

Man versteht unter Diabetes insipidus eine durch primäre Störungen der Regulationsmechanismen auf dem Gebiete des anorganischen Stoffwechsels bedingte Krankheit mit dem charakteristischen Merkmale der Polyurie Der Name erinnert an die Zeit der primitiven medizinischen Diagnostik in der noch die Zunge zu Rate gezogen wurde Seit GALEN galten Diabetes mellitus und Diabetes insipidus als eine Einheit erst I ZETTER FRANK hat 1794 die Abtrennung der nicht schmeckenden Harnflut vorgenommen Nach MARX (Z) scheint schon AVICENNA (1000) die Krankheit gekannt zu haben

Die von den älteren Ärzten des frühen 19 Jahrhunderts angegebenen Polyurien erreichten manchmal exzessive Werte (30—40 Liter/Tag) Vielfach waren auch die gleichzeitig vertilgten Speisemengen enorm So berichtete TROUSSEAU über einen Kranken der im Hotel Dieu in Paris täglich acht Pfund Fleisch und zwei Pfund Brot zu essen bekam Diese Zahlen sind enorm monströs daß es uns heute fraglich erscheint ob es sich wirklich um Erkrankungen im heutigen Sinne des Diabetes insipidus gehandelt hat oder vielleicht um eine Kombination mit Di mell Sicher waren es nicht reine Formen sondern zum mindesten solche mit Überlagerungen psychischer Natur Nicht jede Polyurie ist ein Diabetes insipidus (D i)

Die Harnmenge des D i ist weitgehend abhängig von der Flüssigkeitsaufnahme und diese wieder wird beherrscht vom Durst Ganz analog dem Hunger steuert dieser Trieb beim gesunden Menschen die Wasseraufnahme Er entsteht wahrscheinlich nicht primär in einem Zentrum des Gehirns sondern wird ausgelöst einmal rein lokal durch Austrocknung von Mund und Pachen dann aber allgemein gewebsosmotisch durch die Eindickung des Blutes und dessen dadurch bedingte erhöhte molare Konzentration im Gewebe die im wesentlichen durch den Anstieg der Kochsalzmenge bedingt ist Auch neueste Untersuchungen besonders von HOLMES u Mitarb (1950—1953) sprechen für das Primat des Gewebdurstes Die Empfindung ist lokalisiert in den Anfangsteilen des Magendarmkanals Von dort gehen sicher zentripetale Erregungen zum Gehirn aber zur Löschung des Durstes bedarf es dieser anchemisch nicht Wie es Anomalien des Hungers gibt (Hyperappetenz) die in der Genese der Fettsucht eine Rolle spielen so gibt es auch ein abnorm großes Flüssigkeitsbedürfnis eine Polydipsie ohne die normalerweise den Durst auslösenden Vorgänge Da der Durst eine bewußte Empfindung ist spielen Angewohnheiten und psychische Faktoren hierbei eine erhebliche

**Rolle** Die Fixierung eines solchen abnormen Durstes wird dabei unterstützt durch die sehr bemerkenswerte Tatsache, daß längere Zeit fortgesetzte abnorme Wasseraufnahme schließlich zwangsweise eine gewaltige Durstempfindung auslösen kann.

REGNIER hat in dieser Beziehung ein heroisches Selbstexperiment angestellt indem er einige Zeit hindurch absichtlich sehr große Wassermengen von mehreren Litern (über 3) täglich trank. Als er den Versuch abbrechen wollte bekam er unangenehme Abstinenzerscheinungen analog dem Kranken mit Diabetes insipidus beherrscht von einem außerordentlich qualenden Durst der anscheinend durch die nach Abklingen der Harrausflut einsetzende Konzentrationssteigerung der Blutchloride bedingt war. Im Gegensatz dazu zeigten allerdings STRAUSS u. KUNSTMANN in ihren experimentellen Vieltrinkversuchen eine heftige Abneigung gegen das Trinken auch hinterher.

Solche und ähnliche Formen der Polydipsie haben mit dem echten Diabetes insipidus nichts zu tun wenn sie ihn auch oft überlagern. Entscheidend ist der Nachweis einer primären Störung für den Wasser-Salzhaushalt wobei tiefere Erkrankungen der Nieren wie schon SEVATOP 1876 es mit Recht verlangt ausscheiden.

### b) Ätiologie und klinische Symptomatologie

Die auslösenden Ursachen der im ganzen nicht seltenen Erkrankung (nach FITZ 0.14% der Krankheitsmaterialien) sind im wesentlichen allerlei Art Heredität, organische Schädigungen der Hypophyse des Zwischenhirns und ihrer Nachbarschaft sowie vielleicht ganz selten einmal funktionelle die zum Teil vielleicht in der gleichen Hirnregion ihren Sitz haben. Mit A. JONES (2) kann man drei Formen unterscheiden:

- 1 die hereditäre
- 2 die erworbene organische
- 3 die idiopathische Form

Am bemerkenswertesten ist zweifellos die hereditäre Auslösung der Krankheit. WEIL (Vater und Sohn) haben eine derartige Familie mit erblichem D. insipidus durch fünf Generationen hindurch verfolgt. Unter den 220 Mitgliedern waren 30 mit der Krankheit befallen wobei das männliche Geschlecht stärker als das weibliche beteiligt war. CAMERER hat noch die 6. Generation (es vor 167 Jahren geborenen Ahnen SCHWARZ aus Frischborn in Oberbayern untersucht und zwei weitere Fälle hinzugefügt. Weiter durch Generationen verfolgte Fälle beschreiben in den letzten Jahren E. L. LEVINSKY u. R. F. ESCAMILLA (1955) und R. C. MOELIG und P. C. SCHULTZ (1955).

Charakteristisch für diese Form der Erkrankung ist ihr frühes Auftreten in den ersten Lebensjahren und ihre relative Gutartigkeit.

Ich beobachtete mit WEIL jr. zusammen einen fünfjährigen Jungen dieser Familie der gerichtlich dadurch interessant war daß es als uneheliches Kind geboren wurde. Im Anamnese- und Untersuchungsprozeß war die Vaterschaft zunächst ganz unklar und umstritten bis der Junge am Ende des ersten Jahres so gewaltige Mengen trank, wegen trank daß er dadurch eindeutig seinen Vater, einen Nachkommen des Familienoberhauptes Johann Peter Schwarz verriet.

Der Vater wurde dann auch gerichtlich verurteilt. Der Junge trank an einzelnen Tagen seines Klinikaufenthaltes (1907 in Heidelberg) täglich mehr als 10 Liter Wasser, als die Hälfte seines Körpergewichts betrug.

WEIL jr. hat die Krankengeschichte mit Befunden ausführlich veröffentlicht.

Den Höhepunkt erreicht in den hereditären Fällen der Durst und demgemäß auch die Urinausscheidung meist um 3 Lebensjahrzehnt. Jenseits der 50er Jahre lassen die Erscheinungen gewöhnlich nach, doch trank der älteste damals (1837)

noch lebende Diabetiker der von WEIL beschriebenen Familie noch 15 Liter täglich und entleerte in Pausen von 21 Std je weils 210 cm<sup>3</sup> Harn. Zwei Mitglieder die auch die Krankheit schon als Säuglinge zeigten wurden 87 und 92 Jahre alt.

Auch LACOMBE der erste Beschreiber (1841) SCHERFER GÄSSLEN u. FRITZ die eine Familie bis ins 17. Jahrhundert zurück verfolgen konnten und ELLERMAN (6 Fälle unter 73 Mitgliedern) haben zu die Gruppe wertvolle Beiträge geliefert. HANHART stellte (1940) aus den letzten 100 Jahren 169 Fälle aus 13 Sippen zusammen 108 davon waren Männer. Die Vererbung ist einfach dominant. Wir haben hier ätiologisch zweifelsfrei eine Sonderform vor uns. Klinisch unterscheidet sie sich nicht von zahlreichen Fällen nichthereditärer Genese.

Von organischen Auslösungen sind vor allem Traumen in beider Schußverletzungen (so der bekannte Fall von E. F. 1916) Schädelbasisfrakturen ferner Encephalitiden (wie in einem unserer Fälle mit F. lethargica) Geschwulste Blutungen Abscesse Cysten der Hypophyse und ihrer Nachbarschaft insbesondere des Zwischenhirns zu erwähnen. Eine Bakterienmeningitis gleichgültig ob häuscher tuberkulöser oder epidemischer Form kann genau so wirken. Auch lymphogranulomatöse leukämische gummatöse aktinomykotische und lipoidotische (HAND SCHÜLLER CHRISTIANsche Krankheit) Prozesse sind als auslösende Ursachen beschrieben worden.

Erwähnt sei auch die bei Mißbildung der ableitenden Harnwege.

Neben diesen beiden ätiologisch gut charakterisierten Gruppen gibt es aber Fälle deren Entstehung dunkel ist. Die wenigen derartigen bisher autopsisch verfolgten Fälle ließen keine sicheren Veränderungen erkennen sind aber anscheinend nie mit den modernen feinen Methoden der Hirnhistologie untersucht worden. So läßt sich vorläufig nicht entscheiden ob hier nicht doch feine Strukturveränderungen vorliegen oder ob man funktionelle Störungen vielleicht in den gleichen Gebieten die in anderen Fällen anatomisch erkrankt gefunden wurden annehmen muß. Bemerkenswert ist daß manche dieser Fälle sich an Infektionskrankheiten wie Scharlach Masern Diphtherie Gelenkrheumatismus Influenza selbst infektiöse Magendarmkatarrhe usw. anschließen. Für solche Fälle trifft wohl vorläufig die Behauptung von BERBLINGER (1932) zu daß die hypophysäre oder encephale Genese sich anatomisch bisher nicht beweisen läßt.

Im klinischen Bilde dominiert durchaus die Polydipsie und die Polyurie. Mengen von 90 Liter und mehr sind keine Seltenheiten. Bei kleinen Kindern kann die Menge des täglich aufgenommenen Wassers manchmal fast die Größe des Körpergewichts erreichen. Der Zwang zur Wasseraufnahme ist oft so elementar daß er mit allen Mitteln zur Befriedigung drängt. Eine besondere Berühmtheit in dieser Beziehung hat eine Krankenbeobachtung von STRUBELL aus der Jenaer Klinik erlangt. Dieser vom Wasser abgesperrte Kranke trank einmal 1400 cm<sup>3</sup> seines eigenen Urins ein andermal erreichte er nach Ausräumen von zwei großen Eimern über das Dach die nächste Wasserleitung im Wartezimmer.

Die Größe der Harnentleerung kann auch beim gleichen Kranken erheblichen Schwankungen unterworfen sein. Sehr merkwürdig ist zuletzt selbst in schweren Fällen der Einfluß eines interkurrenten Fiebers. Dabei kann der Harn sowohl nach der quantitativen wie der qualitativen Seite schlagartig ganz normale Beschaffenheit annehmen um nach Sistierung des Fiebers die pathologischen Veränderungen in alter Weise zu zeigen. Das spezifische Gewicht der großen Urinmengen ist naturgemäß niedrig es steigt selten über 1000.

Entsprechend den gewaltigen Urinmengen sind vielfach die Blasen der Kranken überdehnt. Das Entleeren bedarf es tritt oft erst ein wenn der Blasenrand bereits am Nabel steht. auch zahlreiche Fälle von Enuresis nocturna besonders bei

## Die Störungen des Wasser und Mineralhaushaltes

Eine Kombination von Hypothyreose und  $D_1$  als diencephalohypophysärem Syndrom beschrieb kürzlich aus der REIFWISCHEN Klinik ALSLEY.

Die Rolle der Nebennieren geht aus einer eigenartigen Beobachtung von H. MERTENS (unter PETTE) (1955) hervor. Hier verschwand ein durch metastatische Zerstörung des Hypophysenhinterlappens entstandener  $D_1$  nach metastatischer Zerstörung auch des Vorderlappens, ließ sich aber durch Injektion von ACTH oder Cortison in wenigen Tagen vorübergehend in voller typischer Form wieder reproduzieren.

Es gibt auch einen meist familiären renalen  $D_1$ . Er wurde von FORSMAN (1947) und WARING entdeckt (Neueste Lit. und eigene Beobachtungen bei LINDEWEL u. Mitarb. (1957)). Er betrifft meist junge Säuglinge und ist charakterisiert durch Erbrechen, Dystrophie, Obstipation und hohes Fieber. Die Prognose ist ungünstig. Nach WARING soll es sich um einen spezifischen Defekt der tubulären Wasserresorption handeln.

## d) Stoffwechselpathologie

Das Kardinalsymptom der Krankheit, die Polyurie mit den abnorm niedrigen spezifischen Gewichten, was von vornherein darauf hin daß im Zentrum der Erkrankung Störungen des Wasser und Salzhaushaltes stehen müssen. Obwohl schon STRAUSS 1870 die wichtige Beobachtung der Eindickung des Blutes gemacht hatte, ist die Stoffwechselpathologie des Diabetes insipidus erst in den letzten fünfzig Jahren systematisch erforscht worden. Die wichtigsten Erkenntnisso auf klinischem Gebiete verdanken wir vor allem TALLQUIST, E. MEYER (Z) und seinen Schülern VIEL (Z) und MEIER, BISCH (Z), ferner FINKELBURG, LICHTWITZ von den VELDEN, LESCHKE, ROWNTREE, MARY (Z) u. a.

Die zahlreichen bisher vorliegenden Untersuchungen zum Teil aus den letzten Jahren über die MEYER, BISCH, THANNHAUSER (Z), FISHER u. Mitarb. (Z), JORES (Z), MARY (Z) u. a. berichten haben zeigen eine Menge interessanter, wenn auch widersprechender und deshalb verwirrender Ergebnisse. Bei der Einfachheit der Methodik und der Zuverlässigkeit der Autoren liegen diese Widersprüche in der Verschiedenheit der Einzelfälle und der Fülle der Faktoren, welche die Stoffwechselstörung beeinflussen, begründet. Angesichts der erdrückenden Details können daher an dieser Stelle nur die leitenden Gesichtspunkte aufgezeigt werden, die zur Stoffwechselpathologischen Charakterisierung von einzelnen Fällen maßgebend sind. Die dazu nötigen Untersuchungen sind nicht sehr zahlreich, sie müssen sich sowohl auf den Harn wie das Blut beziehen. Zunächst ist bei gemischter und genügender Wassereinnahme und spezifisches Gewicht des Urins in der Tagesmenge zu bestimmen gleichzeitig auch möglichst Wasser und Salzgehalt des Blutes.

Der Wassergehalt ergibt sich aus den Veränderungen von Erythrocyten-Hämoglobingehalt einerseits und refraktometrischer Eiweißbestimmung andererseits am eindeutigsten aus den Trockengewichtsbestimmungen. Eine Abnahme der Werte bedeutet eine Zunahme des Wassergehaltes, eine Zunahme eine Eindickung. Bei der Kochsalzbestimmung bei der das Serum vorher verascht werden muß, ist die Konzentration das Entscheidende. Die Wasserbilanz ergibt sich aus genauer Bestimmung der Wassereinnahme und der Urinmenge und zur wichtigen Kontrolle beider des Gewichtes. Dann müssen die gleichen Faktoren im Durstversuch ermittelt nach Belastung mit 10–20 g Kochsalzzufuhr und nach Injektion von Hypophysenhinterlappenpräparaten festgestellt werden.

E. MEYER (Z) sah ursprünglich das wesentliche Kriterium des echten Diabetes insipidus in der Unmöglichkeit einer nennenswerten Steigerung des spezifischen Gewichtes d. h. der molaren Kochsalzkonzentration der Niere über den Blutwert.

Es zeigte sich aber bald daß dieses Verhalten nicht generell für alle Fälle gilt (FRANKENBURG FORSCHBACH WIEBER u a) auch E MEYER selbst fand in Urin einzelperioden und im Fieber Abweichungen

Daher wandten sich die Untersuchungen bald dem Studium des Blutes als des Spiegels der intermediären Stoffwechselprozesse zu VEIL hatte zuerst vorgeschlagen die Chlorretention im Blute zum Kriterium für die Klassifizierung zu wählen. Er unterschied eine hyperchlorämische und eine hypo bzw normochlorämische Form. Obwohl diesem Faktor sicher nicht die grundlegende Bedeutung zukommt die VEIL ihr beilegte sondern sein Verhalten mehr ein sekundäres Symptom der Störungen darstellt so seien doch die Charakteristika der beiden Gruppen kurz mitgeteilt. Als Normalwert gelten  $3,0-4,0\text{ mEq Cl oder }56-640\text{ mg \% NaCl (MARX)}$

Die hyperchlorämische Form ist nach VEIL gekennzeichnet 1 durch Hyperosmose im Blut 2 Hyperchlorämie 3 starke Labilität der Wasserbilanz 4 Erschöpfung der Wasserbestände des Körpers im Durstversuch 5 Senkung der Harnmenge und Steigerung des spezifischen Gewichts durch Hypophysininjektion 6 Reaktion auf Kochsalzarme Kost nicht auf Theophyllin

Demgegenüber ist die normo oder hypochlorämische Gruppe charakterisiert durch 1 Neigung zu Hypoosmose des Blutes 2 zu Hypochlorämie 3 stabile mehr oder weniger fixierte Wasserbilanz 4 Erhaltung des Wasserbestands des Organismus evtl sogar Neigung zur Retention im Durstversuch 5 keine Reaktion des Harns auf Hypophysin und Kochsalzarme Kost 6 vorübergehende Beeinflussbarkeit durch Theophyllin

Wenn auch nur ein relativ kleiner Teil aller Fälle von Diabetes insipidus in dieses Schema sich einfügen läßt und nun und wieder sogar ein Einzelfall in seinem Verlauf bald in die eine bald in die andere Gruppe zu rechnen ist wie z B bei unseren beiden letzten Kranken der Fall war so hat die VEILsche Klassifizierung vorläufig mangels einer besseren praktisch doch manchmal für die stoffwechselpathologische Charakterisierung mancher Fälle von Diabetes insipidus eine gewisse Bedeutung. Von manchen Autoren wie z B UMBEL FALTA (Z) und KREHL wird sie allerdings abgelehnt. Sie verzichten lieber wegen der Vielfältigkeit der klinischen Bilder auf jede Einteilung.

F MEYER (Z) hat auch die Reaktion des Blutes auf einen größeren Aderlaß als Charakteristikum herangezogen. Normalerweise kommt es nach diesem Eingriff für etwa 24 Std zu einem vermehrten Einstrom von Wasser mit Zunahme des Chloridgehaltes im Blut. Bei einigen von MEYER (Z) und MEYER BIECH (Z) untersuchten Fällen fehlte diese Chloridzunahme so daß angenommen werden muß daß die einstromende Gewebssflüssigkeit stark hypotonisch war was für Störungen im Austausch zwischen Blut und Gewebe spricht. Da in diesen Fällen gleichzeitig eine Hypochlorurie mithin auch eine Ausscheidungstorung der Nieren vorlag so haben E MEYER u MEYER BIECH hier von einer Kombinationsform gesprochen.

Während sich das Stoffwechselprofil der hyperchlorämischen Fälle im großen und ganzen ziemlich scharf abzeichnet können die hypochlorämischen Fälle doch oft recht große Verschiedenheiten aufweisen. Dies gilt vor allem für die Kochsalzkonzentration im Harn. Nach VEIL (Z) sollten die hypochlorämischen Fälle meist mit einer hohen Kochsalzkonzentration im Urin einhergehen. Dies scheint aber nur für einen kleinen Teil der Fälle zu gelten da nach Beobachtungen von ALLEN ZANDER sowie MEYER (Z) und MEYER BIECH (Z) eine zum Teil recht erhebliche Hypochlorurie bestand was auf den Hauptitz der Störungen in den Nieren hinweist.

Die Mannigfaltigkeit und Kompliziertheit der Befunde die fast mit jedem eingehend untersuchten neuen Kranken wächst wird wohl nur verständlich wenn man mit den besten Kennern der Krankheit (lat bei MEYER BIECH (Z)) annimmt daß sowohl das Gewebe als auch die Nieren der Sitz der Störung sein können daß

in einzelnen Fällen die Schädigung nur einfach ist in vielen aber wechselnde Kombinationen vorliegen. Aber auch dann bleibt noch ein großer Rest für den man mit MEYER BISCH (Z) wohl die Hypothese machen muß daß die enge Bindung in der sonst Wasser und Sitzstoffwechsel selbst im kranken Organismus gelöst ist so daß beide Komponenten isoliert geschädigt sein können. Es fragt sich nun ob die genetisch verschiedenen Formen auch stoffwechsel pathologisch sich unterscheiden lassen. Hinsichtlich der hereditären Form liegen noch zu wenig umfassende Untersuchungen nach den neueren Gesichtspunkten vor. Bei einem Kranken (5½-jährigen Jungen) den ich mit WEIL jun beobachtete bestand zwar eine Einschränkung der Konzentrationsfähigkeit der Nieren aber keine Unfähigkeit die spezifischen Gewichte zuzugewinnen bis 1008 die NaCl Konzentration bis 0.215% hinauf das Blut wurde nicht untersucht. Wir können über diese Form also vorläufig noch nichts aussagen. Bei den anderen Gruppen sind bisher die Befunde so wechselnd daß keinerlei stoffwechselpathologische Charakteristika zu bestehen scheinen.

Die übrigen Stoffwechselkomponenten bieten weder Interesse noch Besonderheiten. Der Gesamtstoffwechsel ist bei unkomplizierten Fällen nicht verändert. Ebensovienig zeigt der Eiweißumsatz Anomalien. Die früher vielfach gefundenen starken Stickstoffausscheidungen sind nicht etwa der Ausdruck eines vermehrten Eiweißzerfalls sondern die Folge der oft sehr erheblichen Nahrungsaufnahmen. Was die Partialausscheidungen der einzelnen N haltigen Komponenten betrifft so ist bemerkenswert daß bei ausgesprochener Konzentrationsschwäche für Kochsalz die Harnstoffausscheidung anscheinend meist nicht gestört ist (LICHTWITZ u. a). Die vereinzelt gefundenen Anomalien in der Purinentleerung haben wie schon E MEYER es annahm mit der diabetischen Störung als solcher nichts zu tun sondern sind wohl einer gleichzeitigen Schädigung des vom BRAVOSCH u. Mitarb gefundenen Purinzentrums im Zwischenhirn zur Last zu legen. jedenfalls scheinen sie bisher nur bei Fällen mit organischer Hirnschädigung gefunden zu sein. Die entsprechenden Erwagungen gelten erst recht für eine gleichzeitig bestehende Glykosurie die auf eine Läsion des Zuckerzentrums zurückzuführen ist.

### e) Vorstellungen über Sitz und Pathogenese der Erkrankung

Die Bemühungen etwas über die Natur und die Genese dieser merkwürdigen Erkrankung zu erfahren kamen von drei Seiten der pathologischen Anatomie der experimentellen Pathologie und aus den Studien an den Kranken.

#### a) Pathologisch anatomische Befunde

Die pathologische Anatomie schien in erster Linie berufen etwas über den Sitz des D i auszusagen. Es fehlt auch nicht an Sektionsbefunden. H. MARY (Z) stellte in seiner ausgezeichneten Darstellung (1941) seit dem berühmten Befunde von E. FRANK mit der isolierten Schußverletzung der Hypophyse (1910) über fünfzig Arbeiten mit Sektionsbefunden zusammen und seitdem sind noch zahlreiche weitere hinzugekommen so vor allem die Beobachtungen von G. GÖDEL (1941) und GAUFF JUN (1944) ohne prinzipiell Neues zu bringen. Von GÖDEL (1941) hat allein 107 obduzierte Fälle gesammelt 63% davon betrafen Tumoren der Hirnbasis oder der hinteren Schädelgrube 13% Syphilis (Basal meningitis) Gummien in oder auf der Hypophyse 8% entzündliche Prozesse in der Hypophyse 1% tuberkulöse oder andere Basalmeningitiden und 10% Traumen. MARY (Z) teilt sehr zweckmäßig die Sektionsbefunde in zwei große Gruppen ein. Die erste umfaßt solche Fälle in denen ausschließlich oder vorwiegend die Hypophyse befallen war die zweite solche mit Veränderungen des Hypothalamus oder des Tuberculum cinereum bei unveränderter Hypophyse. Die

zweite Gruppe ist die größere. Die Brauchbarkeit des großen Sektionsmaterials für die Frage nach dem Sitz der Erkrankung ist durch zwei Faktoren erheblich eingeschränkt. Einmal ist die Zahl der Fälle, in denen Hypophyse oder Zwischenhirn isoliert geschädigt waren, relativ gering. Meist war auch die Nachbarschaft mehr oder weniger schwer mitbetroffen. Vor allem aber fehlen bei den älteren, meist nur makroskopisch beschriebenen Fällen histologische Untersuchungen von Hypophyse und vor allem vom Zwischenhirn. Dazu kommt, daß manche obduzierten Kranken klinisch nicht näher untersucht waren. Wichtig ist zunächst die Feststellung, daß bisher anscheinend kein genau untersuchter Fall von Diabetes mellitus an dem nicht irgend ein pathologischer Befund am vermutlichen Sitz der Erkrankung festgestellt wurde. Damit fällt die Berechtigung fort, eine primär neuropathische Form ohne organische Basis von einer sekundären mit pathologischen Befunden zu unterscheiden wie es früher oft geschah.

Besonderes Interesse verdienen die fast identischen, auch klinisch gut untersuchten Fälle von GAGEL u. GAUFF jun. in Kombination mit Fettleber und vorzeitiger Menopause. Zugrunde lag eine wahrscheinlich leichte Granulationsgeschwulst des Hypothalamus. In beiden Fällen fanden sich schwere Zerstörungen der Nuclei supraoptici und N. paraventriculares. Im Falle von GAGEL wurde die Neurohypophyse leider nicht untersucht. In der Beobachtung von GAUFF erwies sie sich als hochgradig atrophisch. Die Nervenfasern waren weitgehend geschwunden, das faserige Bindegewebe war stark vermehrt. Die Zahl der Adenopitocyten war sicher nicht vermindert, eher vermehrt.

Die Zerstörung der genannten Kerne hätte zum Verluste der Sekretion des antidiuretischen Hormons geführt. Die 6 Jahre bestehende Krankheit, die ganz plötzlich zum Tode führte, ging im Leben mit subfebrilen Temperaturen, hochgradiger Schlafsucht, myxödematösen Erscheinungen und sehr schmerzhafter spastischer Spinalparaparese einher. Sie reagierte auf Hinterlappenpräparate.

Die spärlich vorhandenen Zellen waren normal strukturiert. Bilder retrograder Zellveränderungen oder von Zelluntergang fehlten. Es wurde auf eine Abnahme markloser Nervenfasern im Hypophysenstillicke geschlossen.

In Verbindung mit der später noch zu besprechenden Theorie von RANSON (Z) muß man daher annehmen, daß das Wesen des hereditären Diabetes in einer anlagebedingten Unterentwicklung (Hypoplasie) des Nucleus supraopticus und des von ihm ausgehenden Tractus supraopticus hypophysosus und hypothalamohypophysaeus anterior (GAUFF) zur Hypophyse gelegen ist. Dadurch ist die Neurohypophyse gehemmt und es kann nicht genügend Antidiuretin gebildet werden, so daß es zur Polyurie kommen muß.

Das größte Interesse bieten zweifellos die hereditären Fälle, weil sie die Krankheit in reiner und schwerster Form unabhängig von anderen Gehirn- oder Hypophysenschädigungen darbieten. Hier liegen nur 2 in vielen Punkten übereinstimmende histologische Befunde bei makroskopisch intakten Organen vor. Der erste Fall stammte aus der von GASSLEN u. FRIITZ beschriebenen Sippe und betraf einen 40jährigen Mann, der an Ulc. ventriculi starb. Hier wurde eine Hypoplasie des Nucleus supraopticus und des N. paraventricularis mit Ganglienzellveränderung in diesen Kerngebieten gefunden. Hypophyse angeblich nicht verändert.

Der 2. Fall betraf H. GAUFF jun. (1941). Auch er fand einen deutlichen Zellschwund des N. supraopticus und in geringem Grade auch des N. paraventricularis neben einer Schrumpfung des Hypophysenhinterlappens.

Von obigen Befunden bei sekundärem, nicht hereditärem Diabetes mellitus seien folgende hier erwähnt.

In einem Falle von SCHIEDER wurden lediglich in der Hypophyse nur mikroskopisch faßbare lymphocytäre Infiltrate gefunden. LACHERLE u. MAGGI haben bei



# Die Störungen des Wasser und Mineralhaushaltes

entraler Hypophyse bei ihrer Section lediglich einen encephalitischen Herd im  
Tuber cinereum ZADEK berichtete über 3 auch klinisch genau untersuchte Fälle  
davon 2 sehr schwere In 2 waren nur der Hinterlappen der Hypophyse und die  
pars intermedia erkrankt die angrenzenden Gehirnteile frei Im 3 waren sowohl  
der hintere Mittellappen wie die hypothalamischen Zentren zerstört ZADEK sucht  
aus seinem Befunden Beziehungen zwischen klinischem Bilde und Topograph  
des Krankheitsbildes abzuleiten Er ordnet dabei die Störung der Wasser- und Salz-  
Genesebeden Zwischenhirnschädigungen zu Einverschiedenen anatomischen Substrat  
für die von ihm unterschiedenen beiden Formen der hyper- und dihypochlorurie che  
Wichtig sind die Beobachtungen und die Befunde nicht eindeutig waren  
Bei der anatomischen Kontrolle von 17 Fällen der Literatur sind er eine  
besonders schwere Erkrankung während in 9 Fällen in denen Vorder- und Hinter-  
Zerstörung des Hinterlappens während in 9 Fällen in denen Vorder- und Hinter-  
lappen zerstört waren ein Diarrhoe nicht in der Erscheinung tritt Er schloß daraus  
daß der Vorderlappen eine diuretische Substanz bildet die dem Inkret des Hinter-  
lappens entgegengesetzt sei In dem gleichen Sinne spricht JACOBI von einem Ant-  
agonismus von Vorder- und Hinterlappen Mit dieser Hypothese wurde dem Hin-  
terlappen in der Genese des Diabetes mellitus eine Bedeutung zukommen daß der in ihm gebil-  
dete antidiuretische Faktor fortfällt und so das diuretische Prinzip des Vorder-  
lappens übermäßig in die Erscheinung tritt  
Die interessante Hypothese von HALLS ist auch heute noch stark umstritten  
doch soll darauf erst später in Verbindung mit tierexperimentellen Versuchen  
eingegangen werden

Eine weitere wichtige Entscheidung brächte die pathologische Anatomie hin-  
sichtlich der Nieren Ganz entsprechend den negativen Befunden des Harns hin-  
sichtlich Eiweiß und Formelemente veränderungen im Leben finden sich auch  
post mortem bei Jugendlichen niemals Veränderungen in den Nieren auch  
von einer mäßigen Vergrößerung die erst allmählich einsetzt was besonders bei  
der hereditären Form fast erstunlich ist Bei älteren Individuen können Kom-  
binationen mit accidenteller Sklerose oder sonstigen unspezifischen Nierenerkran-  
kheiten vorliegen Die Nieren sind das Vollzugsorgan der Krankheit aber nicht  
deren Sitz Auch die Kreislauforgane vor allem das Herz werden trotz der ge-  
waltigen Arbeitsleistungen in unkomplizierten Fällen auch anatomisch als intakt  
befunden Insbesondere gilt dies auch für die hereditäre Form

Schr oft sind außer der Hypophyse auch andere Inkretedrüsen betroffen wie  
z B bei Kombinationen mit Diabetes mellitus oder Dystrophia adipogenitalis auch  
in dem im Diabetes mellitus Kapitel beschriebenen Fälle in dem wegen des  
kurzen Aufenthaltes in der Klinik leider keine genaueren Untersuchungen angestellt  
werden konnten In den bisher vorliegenden Obduktionsmaterial so läßt sich mit  
Sicherheit feststellen daß die Veränderungen entweder die Hypophyse oder be-  
stimmte Teile des Hypothalamus betreffen Es ist aber vorläufig unmöglich be-  
stimmte Partialschädigungen des Wasserhaushaltes bestimmten anatomischen  
Läsionen zuzuordnen wie z B B ZADEK in gestörter Weise es will wenn er die  
Störungen des Austausches zwischen Gewebe und Blut auf Läsionen des Zwischen-  
hirns zurückzuführen sucht

## Experimentelle Untersuchungen bei Tieren

Die experimentelle Pathologie hat vor der deskriptiven den großen Vorteil vor-  
aus daß sie isolierte Schädigungen an ganz bestimmten umschriebenen Stellen  
setzen und deren Einwirkung studieren kann Die pathologisch anatomischen



Die neusten Untersuchungen (1950—1951) von BARGMANN u. Mitarb. besonders HILD, ZETLER u. OPTMANN haben die TRKANDELEWITSCH-Befunde in vollem Umfange bestätigt und erweitert. Sie konnten nicht nur im Nucleus paraventricularis supraopticus und Tractus supraoptico hypophysaeos bei Froschen, Ratten und Hunden mit der Gomori'schen Chromato-hämatoxylin-Phloxinfärbung Granula feststellen, die sie mit großer Wahrscheinlichkeit als Inkrettröpfchen ansprachen, sondern auch den Beweis erbringen, daß gerade diese Kern- und Leitungsgebiete und zwar sie allein die 3 wirksamen Hinterlappensekrete, *Aduretin*, *Oxytocin* und *Vasopressin* enthalten, wenn auch in weit geringerer Menge als im Hypophysenhinterlappen. Sie folgern daraus, daß dieser nur der Stapel- und Abgabort für die genannten Inkrete ist, die ihrerseits im Hypothalamus gebildet werden. Man sollte in Zukunft nicht von Hinterlappen, sondern von Hypothalamushormonen sprechen (BARGMANN 1951).

Diese Theorie ist noch zu neu und revolutionär, um schon dazu Stellung zu nehmen. Sie steht und fällt mit der Entscheidung, ob die mit der Gomori'schen Methode gefundenen Granula tatsächlich *Se* bzw. Inkrettröpfchen sind oder nicht. Sie wird schwer zu erbringen sein (Vgl. dazu auch die Arbeit von P. PABE über den Weg des Neurosekrets vom Hypothalamus zum Hypophysenvorderlappen).

Der Hypophysenzwischenlappen kommt nicht als Quelle des antidiuretischen Hormons in Betracht wie BRIDL, CUSHING u. a. früher annahmen. Das beweisen Zwischenlappengewebskulturen von ANDERSON u. HAYMAKER, die zwar ein Melanophorenhormon, aber weder eine antidiuretische noch eine uteruskontrahierende Substanz wachsen ließen.

Ein wichtiger weiterer Fortschritt, der sich sehr gut mit den erwähnten Untersuchungen von BARGMANN und seiner Schule sowie ihren Vorgängern PROCTOR u. VERNEY vereinigen läßt, gelang auf experimentellem Gebiete PAXSON u. Mitarb., vor allem FISHER u. INGRAM (Z). Mit einer sehr feinen Technik der elektrolitischen Kauterisation bei genauer Einstellung des Kopfes mit Hilfe der Horsley-Clarke-Apparatur konnten sie bei 85 Katzen, die als Fleischfresser ein geringes Flüssigkeitsbedürfnis haben und sich daher für derartige Versuche besonders gut eignen, von scharf umschriebenen Stellen des Hypothalamus einen ausgeprägten *D<sub>1</sub>* erzeugen. Für den positiven Ausfall war entscheidend, daß bei den Eingriffen der Tractus supraoptico hypophysaeos vollständig durchtrennt wurde. Diese Nervenverbindungen, die vom Nucleus supraopticus bzw. N. paraventricularis ausgehen, waren anscheinend unabhängig voneinander von NICOLESCU u. RATLAIN sowie von GREYING schon 1926 entdeckt und genau beschrieben worden. Die Durchschneidung dieser anscheinend entscheidenden Bahnen zum Hypophysenhinterlappen führte zu einer Atrophie der zugehörigen Kerne zu einem teilweisen Untergang der efferenten Fasern im Hypophysenstil sowie einer Schrumpfung des Hinterlappens. Es ist also genau der gleiche Befund wie ihn GAUFF JUN. bei seiner Sektion des Kranken mit hereditärem *D<sub>1</sub>* erhalten hatte.

Der Effekt war der gleiche, wenn die Bahnen im Hypothalamus nahe der Kerne oder im Hypophysenstil unterbrochen wurden.

Er trat auch ein, wenn die technisch außerordentlich schwierige oberste Exstirpation des Hinterlappens vorgenommen wurde.

Das folgende Diagramm (Abb. 85 von DIERFEN) aus der Darstellung von A. JORES (1955 S. 8) entnommen ist, zeigt die anatomischen Verhältnisse in sehr instruktiver Weise und bedarf keiner weiteren Besprechung.

In den genannten wichtigen Versuchen kam es regelmäßig sehr rasch nach dem Eingriff zu einer Steigerung der Diurese von 10 auf 200—900 cm<sup>3</sup> pro die. Nach 4—8 Tagen klang diese 1. vorübergehende Phase ab, um nach einer Latenz von



# Die Störungen des Wasser und Mineralhaushaltes

Die neusten Untersuchungen (1950—1951) von BAROMANN u. Mitarb. besonders HILD ZETLER u. ORTMANN haben die TRIFUDELEBURG'schen Befunde in vollem Umfang bestätigt und erweitert. Sie konnten nicht nur im Nucleus paraventricularis supraopticus und Præctus supraoptico hypophyseos bei Froschen, Patten und Hunden mit der Gomorischen Chromatohamatoxylin-Phloxinsäurefärbung Granula feststellen, die sie mit großer Wahrscheinlichkeit als Inkrettropfen ansprachen, sondern auch den Beweis erbringen, daß gerade diese Kerne und Leitungsgebiete und zwar sie allein die 3 wirksamen Hinterlappensekrete: Adiucretin, Oxytocin und Vasopressin enthalten, wenn auch in weit geringerer Menge als im Hypophysenhinterlappen. Sie folgern daraus, daß dieser nur der Stapel und Abgabort für die genannten Inkrete ist, die ihrerseits im Hypothalamus gebildet werden. Man sollte in Zukunft nicht von Hinterlappen, sondern von Hypothalamushormonen sprechen. (BAROMANN 1951)

Diese Theorie ist noch zu neu und revolutionär, um schon dazu Stellung zu nehmen. Sie steht und fällt mit der Entscheidung, ob die mit der Gomorischen Methodo gefundenen Granula tatsächlich Se- bzw. Inkrettropfen sind oder nicht. Sie wird schwer zu erbringen sein. (Vgl. dazu auch die Arbeit von P. RABE über den Weg des Neurosekrets vom Hypothalamus zum Hypophysenvorderlappen.)

Der Hypophysenzwischenlappen kommt nicht als Quelle des antidiuretischen Hormons in Betracht, wie BIRDL, CUSHING u. a. früher annahmen. Das beweisen Zwischenlappengewebskulturen von ANDERSON u. HAYMAKER, die zwar ein Melanophorenhormon, aber weder eine antidiuretische noch eine uterushontrahierende Substanz wachsen ließen.

Ein wichtiger weiterer Fortschritt, der sich sehr gut mit den erwähnten Untersuchungen von BAROMANN und seiner Schule sowie ihren Vorgängern PICKFORD u. VERNER vereinigen läßt, gelang auf experimentellem Gebiete RAYSON u. Mitarb. vor allem FISHER u. INGRAM (2). Mit einer sehr feinen Technik der elektrolitischen Kauterisation bei genauer Einstellung des Kopfes mit Hilfe der Horsley-Clarke-Apparatur konnten sie bei 85 Katzen die als Fleischfresser ein geringes Flüssigkeitsbedürfnis haben und sich daher für derartige Versuche besonders eignen, von scharf umschriebenen Stellen des Hypothalamus, besonders gut eingenen D<sub>1</sub>, erzeugen. Für den positiven Ausfall war entscheidend, daß bei den Eingriffen der Tractus supraoptico-hypophyseos vollständig durchtrennt wurde. Diese Nervenverbindungen, die vom Nucleus supraopticus bzw. N. paraventricularis ausgehen, waren anscheinend unabhängig voneinander von NICOLESCO u. RAILLANT sowie von GRIFVING schon 1926 entdeckt und genau beschrieben worden. Die Durchschneidung dieser anscheinend entscheidenden Bahnen zum Hypophysenhinterlappen führte zu einer Atrophie der zugehörigen Kerne zu einem teilweisen Untergang der efferenten Fasern im Hypophysenstil sowie einer Schrumpfung des Hinterlappens. Es ist also genau der gleiche Befund wie ihn GAUFF JUN. bei seiner Sektion des Kranken mit hereditärem D<sub>1</sub> erhalten hatte.

Der Effekt war der gleiche, wenn die Bahnen im Hypothalamus nahe der Kerns oder im Hypophysenstil unterbrochen wurden.

Er trat auch ein, wenn die technisch außerordentlich schwierige, oherste Exstirpation des Hinterlappens vorgenommen wurde.

Das folgende Diagramm (Abb. 85 von DIEPEN) zeigt die anatomischen Verhältnisse in sehr instruktiver Weise und bedarf keiner weiteren Besprechung.

In den genannten wichtigen Versuchen kam es regelmäßig sehr rasch nach dem Eingriff zu einer Steigerung der Diurese von 10 auf 500—900 cm<sup>3</sup> pro die. Nach 4—8 Tagen klang diese vorübergehende Phase ab, um nach einer Latenz von

6-18 Tagen in einen permanenten D<sub>1</sub> überzugehen. Die 1. Phase ist wohl als Peizwirkung der Durchschneidung aufzufassen die 2. Phase als Folge der allmählich eintretenden sekundären D<sub>1</sub>-generationen. Diese Phasen sind charakteristisch für den experimentellen D<sub>1</sub>.

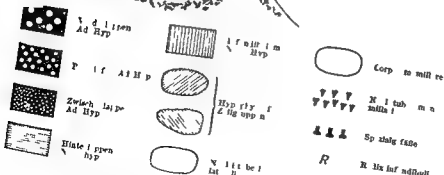


Abb e Hypo thy b im M h  
nu inf nu i u f ill l s d Hyp th l med l dm act DNE ry  
p p ! hypo ti pe t i po t p i p ra i d rom d f  
u l pra pt na Sp L s Sp xi lg f il i ri

Die Schlussfolgerungen die RANSOM u. Mitarb. hinsichtlich der pathologischen Physiologie des D 1 aus ihren Versuchen zogen sind so grundlegend daß sie hier in der Übersetzung von H. MARX (Z. 114/4) in extenso mitgeteilt seien.

„Das supra optico-physische System reguliert die Bildung des antidiuretischen Hormons in dem nervösen Anteil der Hypophyse. Dieser umschließt das Infundibulum und die mediane Eminenz. Die Unterbrechung des Tractus supra optico-hypophysialis im Hypothalamus führt zu einer Atrophie und funktionellen Inaktivität der Pars nervosa und bewirkt einen Mangel an antidiuretischem Hormon im Organismus. Die gleiche Wirkung hat die Unterbrechung und Entfernung des Stiles und der medianen Eminenz. Auch die Exstirpation der Pars nervosa mit allen ihren Anteilen führt zu der gleichen Senkung des Hormonspiegels durch Entfernung der Bildungsstätte des Hormons. Die Beobachtungen sprechen dafür daß das antidiuretische Hormon vorwiegend an der Niere angreift und die Bildung übermäßiger Harnmengen verhindert. Der Mangel an dem Hormon wie er infolge der beschriebenen Eingriffe eintritt führt zu einer primären Polyurie die von einer sekundären und kompensatorischen Polydipie gefolgt wird. Diese Polyurie ist eine Folge der diuretischen Reize die nicht mehr durch den antidiuretischen Mechanismus gehemmt werden. Die Diurese entsteht in Abhängigkeit vom Vorderlappen der Hypophyse und die Polyurie kann als eine Folge der ungehemmten Aktivität dieser Drüse angesehen werden. In diesem Sinne kann man den D 1 als eine Störung des normalen Funktionsgleichgewichtes zwischen Vorderlappen und Hinterlappen ansprechen man kann jedoch nicht von einer gesteigerten Wirkung des Vorderlappens sprechen. Der Vorderlappen dürfte seine diuretische Einwirkung durch eine allgemeine Beeinflussung des Stoffwechsels und der Aktivität und nicht durch ein spezifisches Hormon ausüben. Der D 1 stellt eine hormonale Störung dar wenn auch die Bildung des antidiuretischen Hormons unter der nervösen Kontrolle des Hypothalamus erfolgt. Der Hinterlappen selbst und nicht die Pars intermedia ist die Bildungsstätte des antidiuretischen Hormons.“

Die Experimente von RANSOM und seinen Schülern bei Katzen und Affen sind von RICHTER, FARR, HARE, PHILLIPS, BIGGARD, ALEXANDER bei den verschiedensten Tieren und auch von GAUFF JUN. bei Meerschweinchen im wesentlichen bestätigt. Es paßt zu RANSOMs Vorstellungen gut daß HARE u. Mitarb. (1941) im D 1 Harn keine antidiuretische Substanz fanden wie der normale Urin sie aufweist.

Die Vorstellungen von RANSOM sind soviel ich sehe bisher ziemlich allgemein mit den noch gleich zu besprechenden Ausnahmen akzeptiert worden.

Ihr schwacher Punkt scheint mir die Theorie von der Vorderlappenwirkung zu sein. RANSOM leugnet daß es ein spezifisches diuretisch wirkendes Vorderlappenhormon gibt sondern nimmt nur eine allgemeine nicht näher gekennzeichnete Stoffwechselwirkung von dieser Stelle an wie schon RICHTER vermutet hat. Auf welche Weise soll denn diese Zustände kommen wenn nicht wie bei jeder Inkretdrüse durch ein Hormon? Gewiß ist ein solches bisher nicht gefunden worden. KELLER u. a. vermuten daß die diuretische Wirkung über das thyreotrope Hormon und die Schilddrüse erfolge. FISHER, INGRAM u. RANSOM (Z.) haben dem aber widersprochen. Trotzdem bleibt aber diese Frage noch ungeklärt wie auch neuerdings HEINBECKE u. Mitarb. (1947) sowie MELLI (1949) betonen nachdem BARNES, REGAN u. BUENO sowie BLASOTTI und HOUSSAY bei der Diurese durch Vorderlappenextrakte eine Erhöhung des Grundumsatzes und bei Entfernung der Schilddrüse ein Sistieren der Diurese feststellten. GAEBLEIN konnte allerdings weder das eine noch das andere bestätigen.

Im übrigen macht auch nach EVANS Injektion von Wachstumshormon eine Diurese die meist wenn auch nicht notwendig mit einer Glycosurie verknüpft ist.

Erst neue Untersuchungen müssen Klarheit schaffen auf welche Weise die wohl mit Sicherheit anzunehmende diuretische Wirkung des Hypophysenvorderlappens zustande kommt.

CARCEL u. MAHOVLY haben bisher die PARSONSsche Auffassung des Hypophysenvorderlappensystems abgelehnt, weil sie durch Ablähmung und Abtrennung des Hypophysenvorderlappens weder retrograde Zellveränderungen im Nucleus supraopticus noch eine sichere Atrophie des Hinterlappens feststellen konnten. Infolge dessen wurde das Vorliegen eines Tractus supraoptico-hypophysaeos der doch absolut gesichert sein bestritten. Die Kritik meinte nicht daß gewisse Faserbildungen in jener Gegend vorhanden und führen sie aber auf die Launenhaftigkeit der Silbermethode zurück, die es nicht mit Sicherheit gestattet etwas über Abnahme oder Schwund von marklosen Fasern im Hinterlappen auszusagen. In einer neueren Arbeit (1947) drückt sich GOEL allerdings sehr viel vorsichtiger aus, indem er sagt, daß die anatomischen Untersuchungen die Existenz eines Tractus supraoptico-hypophysaeos nahelegen, daß aber ein zwingender Beweis für den Menschen noch nicht erbracht ist. BUSTAMANTE (unter SPATZ) bestritt gleichfalls die Existenz des betreffenden Tractus und darüber hinaus jeder Nervenverbindung zwischen Hypothalamus und Hypophysenhinterlappen und nahm an, daß die Hypophyse auch von allein ihre Funktion aufrecht erhalten kann. GAUFF JUN. hat anfangs dieser Skepsis zu stimmt, bis er sich durch seine eigenen an gedehnten Meerschweinchenversuche mit experimentellem Diabetes von der Richtigkeit der PARSONSschen Auffassung überzeugte. Ich glaube im Hinblick auf die vielen Bestätigungen, daß die Kritik von CARCEL u. BUSTAMANTE heute kaum mehr aufrecht zu halten ist.

Auf die noch bestehenden triftigen Fragen hinsichtlich feiner histologischer Veränderungen kann hier nicht weiter eingegangen werden. Für die Diskussion sei daher auf die angeführten Originalarbeiten verwiesen.

Wie lassen sich die gelehrten Vorstellungen von der überragenden Bedeutung des Hypothalamus mit den meist älteren Beobachtungen in Einklang bringen, die von der anderen Seite her, nämlich von der Hypophyse, die Pathogenese des Diabetes mellitus aufzuklären versuchten? Eine Theorie ist erst dann als bewiesen und gesichert zu betrachten, wenn sie alle einwandfreien Beobachtungen widerspruchsfrei zu erklären vermag.

Schon VAYALE u. SACCHI (1893) fanden nach Exstirpation der gesamten Hypophyse eine Harnflut, doch liegen die Verhältnisse viel komplizierter als es diese ersten Versuche erscheinen ließen. Eine Aufklärung brachte erst CUSHING mit seinen Mitarbeitern, vor allem CROWE u. HOWARD (1909/10) und GOETSCH. Es zeigte sich, daß die Polyurie nach Hypophysenentfernung nur bei jungen Tieren auftrat und auch das nur vorübergehend. Wurde der Vorderlappen in ein hypophysektomiertes Tier transplantiert, so setzte eine dauernde Harnflut ein, die mit der Entfernung des Implantates wieder verschwand. Daraus mußte der Schluß gezogen werden, daß der Vorderlappen ein diuretisch wirkendes Prinzip enthält.

Auch spätere zahlreiche Untersuchungen von CAMUS u. POUSSY, LESCHKE, KARL u. KOSTER u. GEFSENE, FEE, DANDY u. REICHERT, SMITH, VERNEY, BURN u. a. [Lit. bei H. MARK (Z) S. 438] fanden, daß Exstirpation der Gesamthypophyse immer nur zu nahmsweise eine meist rasch vorübergehende Polyurie auslöst. Am besten waren noch die Resultate, wenn die Abtragung des Organs unmittelbar am Stiel oder möglichst nahe der Gehirnbasis vorgenommen wurde.

Wie ist es zu erklären, daß doch in einem kleinen Teil der Fälle eine Polyurie einsetzte? Zum Teil war wahrscheinlich bei der schwierigen Operation das Tuber



cinereum verletzt oder sonstwie geschädigt. Aber es fragt sich, ob diese Erklärung für alle Polyuriefälle zutrifft. KOSTER u. GEESINK vermuteten für manche Fälle das Vorkommen von Nebenhypophysen, die tatsächlich manchmal im Pachendach oder im Os sphenoidale vorkommen können. In einzelnen Fällen beobachteten sie eine Hypertrophie der Pars tuberalis nach Entfernung der Hypophyse. Trotz aller Erklärungsversuche muß aber festgestellt werden, daß die trotz Hypophysenextirpation hin und wieder auftretende Polyurie bisher noch genetisch für manche Fälle unklar bleibt. Entscheidend ist aber die Tatsache, daß sie die Ausnahme ist. Völlig übereinstimmende Resultate lassen sich bei so komplizierten und diffizilen Eingriffen wie sie hier selbst für sehr erfahrene und geschickte Operateure vorliegen kaum erwarten.

VON HANN hat auf Grund seiner schon S. 998 beschriebenen Sektionsbefunde als erster schon 1918 die Hypothese aufgestellt, daß der Vorderlappen eine diuretische Substanz bildet, die dem Prinzip des Hinterlappens entgegenwirkt. JACOBI (1920) hat diesen Antagonismus noch scharfer formuliert. Zahlreiche Autoren wie RICHTER, KELLER, NOBLE u. HAMILTON sowie PENCHART, HYPER u. PINEARSON u. a. haben die v. HANNsche Auffassung bestätigt, aber es fehlt bis heute auch nicht an ablehnenden Stimmen. So hielt MEYER BIRSCH (Z. 1929) diese Theorie für unbewiesen und unwahrscheinlich. Diese Beurteilung dürfte jedoch durch die eben erwähnten späteren Arbeiten überholt sein. In neuerer Zeit (1941—1947) haben vor allem HEINBECHER, WHITE u. a. die v. HANNsche Auffassung, daß ein D<sub>1</sub> nicht auftreten kann, wenn auch die Vorderhypophyse entfernt ist, bestritten. Sie fanden bei ihren Hunden stets einen D<sub>1</sub>, wenn die ganze Neurohypophyse wirklich restlos entfernt war. Die Gegenwart der Pars distalis der Hypophyse ist dazu nicht erforderlich, wenn auch nach ihrer zusätzlichen Entfernung die Polyurie etwas schwächer ausfällt, angeblich infolge Fortfall der Einflüsse auf Schilddrüse und Nebenniere. Zufuhr von Schilddrüsenpräparaten und Desoxycorticosteron bringt sie aber wieder auf die alte Höhe. Wird nach einfacher Hypophysektomie die zur Polyurie führt, auch die Schilddrüse entfernt, so verschwindet die vorübergehende (Peiz) Polyurie. Wird aber die Hypophyse restlos entfernt, so wird die Polyurie nach Thyreodektomie nur etwas abgeschwächt. Eine nicht volltändige Zerstörung der Neurohypophyse läßt einen D<sub>1</sub> auch dann zustande kommen, wenn auch die Vorderhypophyse entfernt wird. Ist sie aber erhalten, so entsteht auch dann ein D<sub>1</sub>, wenn ein noch kleinster Rest funktionsfähiger Neurohypophyse erhalten blieb.

Mir ist nicht verständlich, wie aus den Resultaten dieser amerikanischen Arbeiten, die mir leider nur im Peierat zugänglich waren, ein ernster Angriff auf die Theorie von v. HANN abgeleitet werden kann. Jedenfalls scheinen sie mir nicht geeignet, die gut gestützte und ziemlich allgemein akzeptierte Theorie von BASTON zu widerlegen.

Daß der Hinterlappen der Hypophyse ein Adiuretin, d. h. eine antidiuretische Substanz, liefert, ist wohl heute über jeden Zweifel erhaben. E. FRANK sprach wohl als erster (1910) die Vermutung aus, daß der D<sub>1</sub> durch eine Störung der Hinterlappensekretion bedingt sei. VON DEN VELDEY entdeckte dann die antidiuretische Wirkung von Hinterlappenpräparaten, die beim D<sub>1</sub> therapeutisch wirksam sind.

Den zwingenden experimentellen Beweis für die Diuresebeeinflussung durch die Hypophyse führte VERNEY (1926) durch Kombination eines STAPLINGSchen Herz-Lungen-Nierenpräparates mit einem Herz-Lungenkopfspräparat. Wurde letzteres eingeschaltet, so sank sofort im ersteren Präparate die Harnbildung ab, wurde dann aber die Hypophyse entfernt, so blieb die antidiuretische Wirkung aus.

Wo ist nun der Ort der Hinterlappenhormonbildung, welchen Weg nimmt das Inkret im Körper und wo greift es an?

HEPPING entwickelte schon 1905 auf Grund histologischer Forschung (Veränderungen von Granula und Kolloidschollen aus dem Mittellappen durch den Stiel zum Tuber cinereum) die Vorstellung, daß das wirksame Inkret in der Pars media gebildet und dann durch die Pars neuralis (Hinterlappen) und den Stiel in den Inhalt des III Ventrikels übergeht. Heute ist diese Annahme wenigstens im I Teil kaum noch haltbar. Der Übergang der Hormone vom Mittel in den Hinterlappen wird meist abgelehnt. Auch werden die HEPPINGschen Schollen nicht mehr als wirksame Zerfallsprodukte angesehen. POMPT (1940) verlegt die Hormonbildung in die sogenannte Ituicyten, da diese Zellen Vacuolenbildungen als Zeichen einer sekretorischen Tätigkeit aufweisen. GAUFF (1944) in die Nervenzellgeflechte der von den Nuclei supraopticus und paraventricularis ausgehenden Nervenfasern, da er in Nervenzellen der genannten Kerne als Ausdruck neurohormonaler Tätigkeit eine Produktion von Kolloid, das aber nicht selbst das Hormon darstellt, fand. Das in den Kernen gebildete Adiuretin soll dann von den Zellen seinen Weg in die Axone nehmen und erst in der Hypophyse zur Auswirkung kommen. Dazu paßt sehr gut, daß neuerdings (1950) BARDMAN im Tractus supraoptico-hypophysaeos granulare Elemente, die als Sekretionsprodukte aufzufassen und feststellen konnte.

Auf die sehr komplizierte und umstrittene Histologie des Hypophysenhinterlappens kann hier im einzelnen nicht näher eingegangen werden. Es sei daher auf die neueste Arbeit von HAGEN (unter STORR), die auch die wichtigste Literatur enthält, verwiesen.

Umstritten sind auch die Wege, welche das Inkret nimmt. Wahrscheinlich sind sie sehr vielseitig. Blutweg, Liquor, vielleicht auch das Tuber cinereum (BIEDL) direkt. Die chemische Natur der Hypophysenhormone ist wegen ihres Eiweißcharakters noch weitgehend unbekannt. Immerhin gelang es HART u. VERNER hochkonzentrierte Extrakte herzustellen, die noch in  $\gamma$  Mengen wirksam sind. Das Oxytocin wurde kürzlich von DU VIGNEAUD rein dargestellt und sogar synthetisiert. Der Hauptangriffspunkt und zweifellos die Nieren. OEHNE hatte das schon 1918 behauptet, und alle späteren Beobachtungen sprechen dafür.

Daß der Angriffspunkt hier ein direkter ist und nicht den Weg über das Nervensystem nimmt, zeigen Beobachtungen an entnervten Nieren, die den gleichen Effekt aufweisen (CALDWELL, MARX u. ROWNTREE).

Nach POULSON führt das Hinterlappenhormon in den Nieren zu einer gesteigerten Wasserresorption in den Tubuli bei gleichbleibender Filtratmenge in den Glomeruli. MARX u. SCHWEIDT sowie MELVILLE konnten das Adiuretin auch wenn auch in sehr geringen Mengen im Blute bei D<sub>1</sub> nachweisen. Es scheint, daß es hier nicht in freier Form, sondern adsorbiert an die Plasmakolloide kreist (MARX, HELLE).

Weitere Angriffspunkte sind das Zentralnervensystem auf dem Wege über den Liquor, in dem auch antidiuretische Substanzen nachgewiesen sind, und wahrscheinlich das gesamte Körpergewebe (Hydrophobie, onkotischer Druck, des Plasmas Chloridverteilung usw.).

Überblickt man den Beitrag, welche die experimentelle Pathologie für die Kenntnis der Pathogenese des D<sub>1</sub> bisher geliefert hat, so ist festzustellen, daß wir heute vor allem dank PANSOWs Mitarbeit über eine sehr gut gestützte und weitgehend akzeptierte Theorie verfügen, wenn auch Einzelfragen noch ungeklärt oder umstritten sind.

Allerdings weist MARX (Z) mit Recht darauf hin, daß der experimentelle D<sub>1</sub> der Tiere nicht ohne weiteres in allen Punkten dem D<sub>1</sub> des Menschen gleichzusetzen ist. Vor allem bezieht sich das auf die Rolle des Vorderlappens, die diuresehemmende Wirkung des Furchens und der Narkose und die Rolle des Cortex samt dem Durste, die beim Tiere naturgemäß schwer zu untersuchen ist.

Schließlich ist noch die wichtige Frage nach der Inangangsetzung und Regulation des geschilderten komplizierten hypothalamisch hypophysären Systems für den Wasserhaushalt zu besprechen.

In dieser Beziehung haben PICKFORD, VERNEY, BARGMAN u. a. (Lit. bei BARGMAN), VAN DYKE, DE BODO und SLATER (Z) sehr ansprechende Vorstellungen entwickelt.

Nach diesen enthalten die Kerne des Nucleus supraopticus und Nucleus paraventricularis sogenannte Osmorezeptoren (VERNEY). Diese reagieren auf den hauptsächlich durch die Kochsalzkonzentration bedingten osmotischen Druck des arteriellen Plasmas. Die hier aufzufangenden Reize werden nach RAKSOV u. Mitarb. auf den Bahnen des Tractus supraoptico-hypophysäus und des Tractus tubero-hypophysäus den Antidiuretin-sekretierenden Zellen des Hinterlappens zugeleitet. Während die meisten Autoren annehmen, daß es sich dabei um eine gewöhnliche nervöse Leitungsbahn handelt, spricht BARGMAN wie schon erwähnt von einer neurosekretorischen Bahn.

Das Innere des Hypophysenhinterlappens ist ein Eiweißkörper, den VAN DYKE u. Mitarb. sowie DU VIGNEAUD u. Mitarb. weitgehend reinigen konnten. Das Molekulargewicht beträgt 30000. Seine Wirkstärke pro 1 mg. konnte bis auf das 425fache gegenüber 1 mg. getrockneten gewöhnlichen Drüsenextraktes gesteigert werden, wenn man sich auf das oxytocische Prinzip bezieht. Eine völlige Trennung der 3 Einzelkomponenten scheint bisher noch nicht gelungen, so daß bisher das reine Antidiuretin anscheinend noch nicht dargestellt werden konnte. Das Hormon fehlt nachweislich sowohl beim klinischen als auch beim experimentellen Diabetes (GILMAN u. GOODMAN). Angriffsort ist der tubuläre Teil der Nieren, besonders in seinem distalen Abschnitt.

Bei der angeborenen erbten Form fanden WILLIAMS u. HENRY auch histologisch kongenitale Anomalien der HENLE'schen Schleifen. Von den etwa 18 l Wasser, die normalerweise täglich die Glomeruli passieren, wird alles bis auf etwa  $1\frac{1}{2}$  l, die mit den anderen harnfähigen Substanzen unter Erhöhung des spezifischen Gewichtes als Harn erscheinen, rückresorbiert. Infolge Fortfalls oder ungenügender Sekretion des antidiuretischen Prinzips beim Diabetes ist die Rückresorptionsfähigkeit des tubulären Apparates mehr oder weniger eingeschränkt, so daß es zur Entleerung enormer Urinmengen bis zu 43 l täglich mit einem ganz niedrigen spezifischen Gewicht kommt.

MELLI nimmt außer der Wirkung auf den tubulären Apparat einen Einfluß auf die Nierengefäße und eine Gewebswirkung (Hydrophobie, onkometrischer Druck des Plasmas, Chloridverteilung, usw.) an.

### γ) Beobachtungen an Kranken

Bei der Kompliziertheit der anatomischen, physiologischen und pathophysiologischen Verhältnisse der zentralen Regulationsmechanismen für den Wasser- und Salzstoffwechsel war es a priori recht unwahrscheinlich, daß die noch viel schwerer zu überschenden klinischen Beobachtungen beim Menschen wesentlich neue Aufklarungen über das Wesen des Diabetes insipidus bringen würden.

Wie wir oben sahen, gelingt es jedoch neuerdings auch von der klinischen Seite her durch stoffwechselpathologische Analyse des Flüssigkeitsverlustes tiefer in das Wesen und den Mechanismus der Krankheit einzudringen, als es früher möglich war. Wir können in einem gewissen Umfang hyper- und hypochlorämische Formen einander gegenüberstellen und was noch wichtiger ist feststellen, ob die Störungen im Gewebe oder in der Niere oder an beiden Stellen zu sein.



Den Sitz der Erkrankung an anderer Stelle als Hypophyse und Zwischenhirn zu suchen scheint mir so lange unerlaubt zu sein bis bei einem sicheren Fall von Diabetes insipidus auch mit den feinsten systematisch durchgeführten histologischen Untersuchungen keinerlei Veränderungen an den genannten Stellen aufgefunden sind. Bisher liegt meines Wissens aber ein derartiger Fall noch nicht vor. Selbst beim hereditären D<sub>1</sub> sind sie neuerdings hier festgestellt worden.

### f) Differentialdiagnose

Nicht jede Polyurie selbst wenn sie hohe Grade erreicht ist durch einen Diabetes insipidus bedingt. Urinausscheidungen über 10 Liter ohne Zuckersprechen mit großer Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen dieser Erkrankung. Entscheidend für die Diagnose sind aber auch solche Mengen nicht wie much eine Kranke mit Schizophrenie lehrte die bis zu 12 Liter Urin täglich entleerte ihren anscheinend unstillbaren Durst aber sofort verlor wenn sie ins Bad gesetzt wurde. Differentialdiagnostisch kommt von primären Polyurien außer dem Diabetes mellitus nur eine Schrumpfniere mit besonders stark herabgesetztem Konzentrisationsvermögen in Betracht. In beiden Fällen können die Urinmengen bis 5–8 Liter ansteigen. Beide Krankheiten haben aber im übrigen so charakteristische Erscheinungen und Befunde daß hier Verwechslungen kaum möglich sind. Bei der Schrumpfniere geben Hypertonie und schlechte Nierenfunktion den Ausschlag. Sehr viel schwieriger ja manchmal nahezu unmöglich ist jedoch die Abtrennung von den sogenannten primären Polydipsien auf rein hervorsetzender Basis bedingt durch psychische Faktoren oder schlechte Angewohnheiten.

Die Ursachen der primären psychischen Polydipsie sind sehr vielfältig. Es handelt sich nicht nur um ausgesprochene Psychosen wie in dem eben erwähnten Fall eigener Beobachtung sondern auch um hysterische oder sonstige neurotische Reaktionen [A. JONES (/)]. So erwähnt H. MARX (Z. S. 422) eine Kranke die aus einer Konfliktituation mit Verstimmung oder Angst heraus zu trinken begann weil sie im Leben so viel herunterschlucken mußte oder weil das Leben ihr sonst alles schuldig blieb.

Auch die Vorstellung der Reinigung kann wie in 2 Fällen von GAUFF JUN. eine Rolle spielen. Bemerkenswert ist daß in diesen beiden Fällen der Durst nach einer Gehirnembolie und einem Schädeltrauma auftrat so daß doch wohl eine organische Auslösung dahintersteckte. Auch ich kenne ähnliche Fälle möchte aber zu bedenken geben daß es wie ich aus eigener Erfahrung weiß auch einen echten transitorischen D<sub>1</sub> gerade nach Schädeltraumen gibt ohne daß es zu psychischen Alterationen gekommen wäre.

Wie kompliziert hier manchmal die Dinge liegen können zeigt eine von MARX (Z. S. 422) zitierte Beobachtung der GUSMANschen Klinik. Hier trank ein 14-jähriger Junge enorme Wassermengen bis zu 11 Liter am Tag. Es begann mit einer Onanie und auch hier spielte beim Vieltrinken der GOWSENs-Konflikt und ein Reinigungsbedürfnis eine wichtige Rolle. Es gelang durch psychoanalytische Behandlung die Menge der aufgenommenen Flüssigkeit auf das Normalmaß von 1½ Liter herabzudrücken. Und trotzdem handelte es sich um einen echten D<sub>1</sub> denn der Kranke starb plötzlich und die Sektion ergab einen großen Mittelhirntumor.

C. G. DUNCAN (Z. S. 683) hält für differentialdiagnostisch entscheidend die Injektion von Hinterlappenhormon (1 cm<sup>3</sup> Pitrescin). Im Gegensatz zu den primären Polydipsien soll der D<sub>1</sub> darauf immer mit einem Absinken der Harnmenge und einer Erhöhung des spezifischen Gewichtes reagieren. In der Regel trifft dies auch zu aber es gibt auch Fälle von echtem D<sub>1</sub> die aus vorläufig noch unbekannten Gründen sich anders verhalten. Auf der anderen Seite weist FARRA (2)

darauf hin, daß auch Fälle von primärer Polydipsie auf Pituitrin mit starker Verminderung des Durstes und der Flüssigkeitsaufnahme reagieren. Es wäre möglich, daß die Unterschiede in den Erfahrungen der einzelnen Autoren in der Verschiedenartigkeit der verwendeten Hinterlappenpräparate begründet sind, doch scheint mir das unwahrscheinlich, da zwar die Herstellungsverfahren etwas verschieden sein mögen, die antidiuretische Wirkung aber im allgemeinen die gleiche ist. Hinsichtlich weiterer differentialdiagnostischer Erwägungen sei auf die zusammenfassende Darstellung von DE BODO u. BLATEI (Z) verwiesen. Entscheidenden Aufschluß kann in vielen Fällen der Dursttest in Verbindung mit Kontrolle von Körpergewicht, Urinmenge und spezifischem Gewicht bringen. Der Kranke mit Diabetes insipidus reagiert auf eine mäßige Flüssigkeitsentziehung mit einer großen Durstqual, die manchmal in elementarster Weise zur Befriedigung drängt. Eindeutig ist aber diese Reaktion nicht, da auch Kranke mit sicher primären Polydipsien auf Wasserentziehung mit erheblichen Beschwerden reagieren. Selbst in dem oben erwähnten wichtigen Selbstversuch von REQUIER war das der Fall. Wichtiger ist die Kontrolle des Körpergewichts. Sinkt dieses bei einem Nieren- und Kreislaufgesunden nicht fetttsüchtigen Menschen ohne Ödeme am Dursttage erheblich ab, so spricht das vermehrt für einen Diabetes insipidus. Entscheidend ist ein gleichzeitig bestehendes niedriges spezifisches Gewicht oder ein veränderter Kochsalzgehalt im Blute, vor allem eine Hyperchlorämie. Durch Zulagen von 10–20 g NaCl kann man die Anforderung an die Konzentrationskraft der Nieren noch erhöhen. Es bleibt ein kleiner Rest von Fällen, die auch bei diesen einfachen Prüfungen ihre wahre Natur nicht enthüllen. FINKELBURG u. a. haben sie beschrieben. Hier ist eine feinere und kompliziertere Analyse notwendig, wie sie oben beschrieben wurde. Auch kommt dann den Begleitsymptomen anderen Störungen von seiten der Hypophyse oder ihrer Nachbarschaft eine erhöhte Bedeutung zu. Manchmal kann wie in den Fällen von SCHWENKENBECHER der Effekt einer Hypnose den Ausschlag geben. Polyurien, die auf diese Therapie dauernd verschwinden, haben natürlich in der Regel keine diabetische Genese, doch mahnt auch hier der oben erwähnte Fall von CUSHING zur Vorsicht. Auch ein positiver Erbfaktor kann einmal die differentialdiagnostische Entscheidung bringen.

Weiter führt manchmal die Bestimmung von antidiuretischen Hormonen im Blute nach BIERNIE u. Mitarb. Die Werte sind beim Diabetes in der Regel niedriger als in der Norm.

### g) Prognose

Der unkomplizierte Diabetes insipidus ist quoad vitam in der Regel ein gut artiges Leiden. Das zeigt vor allem die hohe Lebensdauer mancher Kranken der familiären Form (89 und 92 Jahre). Entgegen der Erwartung zeigen trotz ihrer gewaltigen Belastung Herz- und Gefäßsystem selbst auf die Dauer keine Schädigungen. In den komplizierten Fällen beherrscht natürlich das Grundleiden die Entwicklung der Hypophysenaffektion oder eines Krankheitsprozesses in der Nachbarschaft den weiteren Verlauf. Ausheilungen durch erfolgreiche Operation sind nur ganz selten beschrieben, so von BELLOVI und MAZZINI u. MARY (Z) durch Punktion einer intrasellären Cyste. Sie betreffen sonst fast stets Fälle mit linscher Genese, die in 13% der Fälle vorhegt [UMBERG (Z) u. a.], aber auch hier führt eine entsprechende Therapie keinewegs immer zum Ziele. Am günstigsten ist wohl die Prognose bei geschlossenen Schädeltraumen. Hier kam es unter 18 Fällen von PORTER u. MILLER 11 mal zu einer völligen Ausheilung. Auch ich verfüge über eine solche Beobachtung. Doch mahnt auch hier der oben erwähnte Fall von CUSHING zur Vorsicht. Bei der hereditären Form sind, wie es zu erwarten

war bisher niemals Ausheilungen beobachtet wenn auch gegen das Alter hin manchmal eine Abnahme der Störungen eintritt. Vereinzelt kommt es zu einer Kachexie. Todesursache ist meist eine interkurrente Infektionskrankheit.

### b) Therapie

Aus den geschilderten theoretischen Vorstellungen über Wesen und Genese des Diabetes insipidus ergeben sich ohne weiteres die leitenden Gesichtspunkte für die Behandlung. Diese ist in erster Linie diätetischer und hormonaler Art.

Wenn die Manifestation der Erkrankung vor allem in einer Funktionsschwäche der Nieren oder in einer extrarenalen Gewebestörung bzw. in beiden besteht so sind in der Nahrungszufuhr vor allem die Substanzen einzuschränken deren Verarbeitung und Ausscheidung gestört sind in erster Linie die Salze vor allem das Kochsalz. In der Regel genügt eine Herabsetzung auf 3–5 g/Tag eine salzfreie Kost kommt höchstens vorübergehend in Betracht auf die Dauer kann sie verhängnisvoll sein und zu einer Demineralisierung des Körpers führen. Bei der relativen Harmlosigkeit der Störung wäre eine absolut reizlose Kost kaum zu verantworten da sie auf die Dauer den Appetit und dadurch den Gesamternährungszustand des Organismus schädigt. Die Dinge liegen hier doch prinzipiell anders als bei einem echten Nierenleiden. Etwas freigebiger darf man mit dem Eiweiß sein weil erwiesenermaßen für den Harnstoff eine Konzentrationschwäche der Nieren in unkomplizierten Fällen nicht besteht doch sollte man über 1 g Gesamteiweiß pro Kilogramm in der Nahrung täglich nicht hinaus gehen.

Die Wasseraufnahme erheblich zu beschränken wäre zwecklos und würde dem Kranken nur unnütze Qualen bereiten. Nur da wo exzessive Flüssigkeitsaufnahmen bestehen und eine primäre Polydipsie durch schlechte Angewohnheit oder psychische Momente dem Grundleiden sich hinzuaddiert wird man auf Herabsetzung der Wasseraufnahme drängen. Gegen den Durst helfen manchmal wenn auch kaum in der Regel Cessal und Neucosal mit ihrer Stimulation der Speichelsekretion. Psychische Einwirkungen wie Suggestion und Hypnose können den Krankheitsprozeß als solchen natürlich in der Wurzel nicht fassen wohl aber in manchen Fällen eine aufgepfropfte psychische Polydipsie beseitigen und so die Wasseraufnahme und -ausscheidung herabsetzen. Da man im Einzelfalle oft sehr schwer entscheiden kann ob ein derartiger Faktor mit im Spiele ist empfiehlt es sich in jedem Falle mit besonders großen Flüssigkeitsaufnahmen zur Psychotherapie zu greifen zumal wenn sich gewisse psychopathologische Züge auch sonst im Krankheitsbilde abzeichnen. Die Erfolge können wie in den Fällen von GATT sehr günstig sein.

Den größten Fortschritt in der Therapie des Diabetes insipidus bedeutet zweifellos die Feststellung von DEN VELDENS daß das Hypophysin bei diesen Kranken wirksam ist. Die Entdeckung der Diuresebeeinflussung durch Hypophysin bei Tieren verdankt man MAGNUS u. SCHAFER. Wie schon oben erwähnt spielen sowohl die Untersuchungen an Tieren wie an Menschen wechselnd aus indem bald diuretische bald antidiuretische Wirkungen zutage traten. Der wechselnde Befund dürfte teils durch die Art und Herkunft der Präparate teils durch die Versuchsanordnung daneben wohl auch durch die jeweilige Lage des Wasserhaushaltes im untersuchten Organismus bedingt sein. Auch heute sind die Verhältnisse noch nicht klar durchsichtig. Obwohl diese Vorarbeiten einer therapeutischen Verwendung beim Diabetes insipidus nicht gerade günstig schienen gelang es von DEN VELDENS den überzeugenden Nachweis zu erbringen daß diese Gegensätzlichkeit der Wirkung für den Diabetes nicht besteht daß diese Kranken entweder aus gesprochen günstig oder gar nicht reagieren. Und zwar sind es vor allem die hyperchlorämischen Fälle in denen Hypophysin hilft. Man sollte aber auch in jedem

[illegible]



einem Sinken des Blutkochsalzspiegels. Subjektiv läßt der Durst sofort nach. Nach 4—6 Std spätestens 80 Std je nach Präparat und Applikationsart ist die Wirkung wieder verklungen, sie läßt sich aber jederzeit wieder reproduzieren. Ich kenne mehrere Kranke, die sich viele Jahre täglich  $\frac{1}{2}$ —1 cm<sup>3</sup> Pituitrin ohne Abstumpfung der Wirkung injizierten. Im allgemeinen ist die Wirkung um so stärker, je mehr Wasser zugeführt wird, um so schwächer, je größer der Kochsalzgehalt der Nahrung ist. Über den Wirkungsmechanismus wurden schon S. 994 die Notizen gesagt. Für das am besten untersuchte Hypophysin muß man sowohl einen extrarenalen wie einen renalen Angriff annehmen. Für das Pituitrin liegen die Dinge vielleicht anders, jedenfalls vermochten Untersuchungen von RAAB keinen Anhaltspunkt für einen primären Gewebsangriff zu liefern. Nur die Nierensperre geht klar aus ihnen hervor.

Bei Verwendung der genannten Hypophysenpräparate ist stets darauf zu achten, daß die Wasseraufnahme möglichst niedrig gehalten wird, auf Mengen wie sie oben noch zur Befriedigung des Durstes unbedingt notwendig sind, da es sonst zum Krankheitsbilde der Wasservergiftung (SYFLL u. ROWNTREE) kommen kann. Sie äußert sich in Unruhe, psychischer Verwirrtheit, Hypothermie, Kopfschmerzen, Nausea, eventuell Erbrechen, Durchfällen, Unsicherheit der Muskulatur und Herzklopfen. In schweren Fällen treten Krampfanfälle, Koma und sogar der Tod ein.

Auch beim Versagen der Hormontherapie können solche Symptome in leichter Form auftreten.

Auch andere Inkrete sind zur D<sub>1</sub> Therapie herangezogen worden, vor allem beim Versagen von Hypophysenpräparaten, so bei dem Antagonismus zwischen Hypophyse und Pankreas und wegen seiner wasserretinierenden Wirkung das Insulin. VILLI sah damit einen verblühenden Erfolg in einem pituitrin refraktaren Falle, indem die Harnmenge von 12 auf 3 Liter täglich absank und das spezifische Gewicht des Urins auf 1010 anstieg. KLFIN u. HOLZER fanden ähnliches. UMBER verhielt sich allerdings skeptisch.

MEYER NOBEL verwandten Corpus luteum Extrakte mit dem Erfolge einer Herabsetzung der Urinmenge von 14 auf 3 Liter. TROISIER DUVOIR, CACHIN u. BELTRAMETTI sahen ähnlich günstige Effekte nach Injektion von Follikelhormon und ähnlichen Eierstockpräparaten. Auch die eigenartige Beobachtung, daß auf tretendes Fieber Polyurie und Kochsalzausscheidung in der Regel, wenn auch nicht immer, günstig beeinflussen ist, für die D<sub>1</sub> Therapie nutzbar gemacht worden. Tatsächlich kann wie ich mich selbst überzeuge, eine Pyrexiekur mit 10—12 Fieberattacken in mehreren Wochen sehr günstig wirken und zwar auf Monate hinaus. Gewöhnlich kommt man mit relativ kleinen Dosen aus, doch ist darauf zu achten, daß die Temperaturanstiege möglichst hoch ausfallen und sogar zu Schüttelfrostern führen. Der starke Eingriff in das vegetative Nervensystem wirkt sich hier auf vorläufig noch ungeläuterter Weise offenbar sehr günstig aus.

Gegenüber den genannten Präparaten und Methoden spielen alle anderen medikamentösen Maßnahmen nur eine ganz untergeordnete Rolle. Wenn man von alten meist nutzlosen therapeutischen Bestrebungen wie z. B. Tinct. valeriana (TROUSSEAU) und Strychnin abläßt, so kommen heute nur einzelne Diuretika wie Furoinderivate vor allem Theocin und Novasurol, ferner Atropin für einen therapeutischen Versuch in Betracht. E. MEYER fand das Theocin (2—3 mal 0,5) in manchen hypochlorurischen Fällen erfolgreich, wo es als Konzentrationserhöhend und diurechemisch wirken kann, nach Tierexperimenten vielleicht infolge primärer Gewebswirkung.

Novasurol wurde von SCHUR, BAUER u. ASCHNER, HOLZER u. KLEIN u. a. [Lit. bei MEYER BISCH (Z)] gerühmt. Die Wirkungen scheinen aber unsicher und

flüchtig zu sein in besondere eignet sich die es Präparat ebensowenig wie das wohl noch bessere Salyrgan nicht für den dauernden Gebrauch. Ferner sind Pyramidon (SCHIEFF) und Amidopurin (LICHTWITZ) sowie Barbitursäurederivate (Luminal 0.1—0.3) oder Prominal (0.4—0.8) vor allem zur Stillung des nachtl. Durstes empfohlen außerdem starke Analeptica (FALTA TITZ).

Hinsichtlich des Atropins sind die Ansichten sehr geteilt [Lit. bei MEYER BIRSCH (Z)]. Positive Erfolge erscheinen mir auch hier schwerer zu wiegen als Enttäuschungen.

Der kausalen Genese kann nur dort Genüge getan werden wo eine tatsächliche Genese zugrunde liegt. Hier gibt es bei energischer Behandlung besonders bei Bakterienmeningitis sichere Heilungen. Auch von erfolgreichen Operationen von Hypophysentumoren sind Erfolge zu erwarten doch sind Fälle mit wirklich eklatanter günstiger Wirkung sehr selten.

Erwähnt sei schließlich noch daß manchmal auch Ultraviolettbestrahlung der Hypophyse einen Erfolg zeitigen kann (STUBINGER u. WOLF).

Überblickt man den Effekt unserer gegenwärtigen Therapie des D. I. so ist sie doch im ganzen recht befriedigend. Nach BIGART ist die Hormonthherapie nur in etwa 5—15% der Fälle unwirksam. Eine volle Restitutio ad integrum ist allerdings nur in wenigen Fällen möglich bei tatsächlicher Genese besonderer Form und bei eng umschriebenen Hypophysentumoren und -zysten die operativ radikal beseitigt werden können (Beobachtungen von OBERDISSE TONNIS). Die transitorischen Formen nach Schädeltraumen besonders Basifrakturen heilen normalerweise von alleine aus. 90—95% reagieren auf die Substitutionstherapie mit Hypophysenpräparaten wobei allerdings zu bedenken ist daß diese angesichts ihrer Wirkung auf die Zirkulationsorgane (Blutdrucksteigerung Coronar-gefäßverengung) (Lit. bei MEYER CORTLIEB LICHKOLTZ und anderen Lehrbüchern der Pharmakologie) zumal bei älteren Leuten manchmal nicht unbegrenzt lange vertragen werden können.

Gewisse Besserungen sind manchmal auch durch andere Inkrete und medikamentöse Therapie erreichbar.

H. BACHMANN sah neuerdings (1954) eine günstige Wirkung und vermehrte Kochsalzausscheidung von einem Benemidpräparat (Nr. 608  $\beta$ -carboxy benzol Di-n-butylamid) das Oxazinpräparat Ireludin er fand es auch zur Durstbekämpfung bei D. I. wirksam. Hinsichtlich dieser und weiterer therapeutischer Versuche sei auf das ausgezeichnete Referat von H. RODECK (1955) verwiesen.

### Anhang Primäre Oligurie (Antidiabetes insipidus)

P. SCHMIDT berichtete schon 1911 an der Hand von 22 Fällen über ein Krankheitsbild das er Oligodipsie nannte das aber tatsächlich eine primäre Oligurie war. Später beschrieben dann unter verschiedenen Namen ähnliche Fälle VEIL (primäre Olig.) J. BAUER (habituelle Ol.) H. CURSCHMANN (funktionelle Oligurie). 1923 prägte dann GRASSHEIM für diese Krankheit den Namen Antidiabetes insipidus. WILLIAMS u. HENRY nannten sie nephrogenen Dips. Ob die Krankheit tatsächlich so selten ist daß sie selbst in neueren zusammenfassenden Darstellungen nicht abgehandelt wird entzieht sich meiner Beurteilung. Sicher hat H. RODECK in einer Beschreibung (dort auch erschöpfende Literatur) recht wenn er meint daß sie oft wegen der Unaufdringlichkeit ihrer Symptome übersehen wird. Tatsächlich ist das Hauptsymptom ein abnorm geringer Durst mit Oligurie und manchmal ausgesprochenem Ekel vor etwas größeren Wasseraufnahmen. Dieser kann so groß sein daß er bei trotzdem erzwungener Aufnahme von Wasser Erbrechen und dem Bilde der latenten Wasserintoxikation unter

Umständen mit Ödemen führt. Dem Wesen nach handelt es sich um eine primäre distale Tubulusinsuffizienz (RODECK u. a.)

Ätiologisch spielen Tumoren oder sonstige Erkrankungen (Lues, Tuberkulose, Enzephalitis, Traumen usw.) mit Zerstörungen oder schwerer Schädigung der Adenohypophyse die Hauptrolle, doch soll es auch idiopathische Formen geben. EHER u. SCHAFER (lat. bei RODECK) behaupten sogar, daß schwerste seelische Erregungszustände sie auslösen können. Manchmal finden sich Kombinationen mit Fettsucht, innersekretorischen Erkrankungen, Lebercirrhose und Nierenleiden.

Maßgebend für die Auslösung ist der absolut oder relativ vermehrte Adrenalin Spiegel im Blute.

In manchen Fällen kann der primären Oligurie ein echter Diabetes vorausgehen (MARESCHEK, RODECK), wenn eine Tumorerkrankung auch den Hypophysenvorderlappen mitergreift. Die Prognose ist dubios. Der Tod erfolgt meist in den ersten Lebensmonaten in schwerster Dystrophie mit Austrocknung und hohem Fieber.

Therapeutische Maßnahmen sind höchstens symptomatischer Natur. Das Entscheidende ist die Beseitigung der Ursache, die leider nur in einem kleinen Teil der Fälle möglich ist. Vor allem ist für reichliche Flüssigkeitszufuhr zu sorgen (RODECK).

## Literatur

### Neuere zusammenfassende Darstellungen

- ASHER, L. Physiologie der inneren Sekretion. Leipzig-Wien 1936.  
 BAUER, J. Innere Sekretion. Berlin und Wien: Springer 1927. — BIEDL, A. Innere Sekretion 4. Aufl. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1927. — BUDO, P. G. DE and J. H. SLATER. Diabetes insipidus and its differential diagnosis. Progress in clinical Endocrinology 8: 547. ed. by S. Boserkin. New York: Grune & Stratton 1950.  
 CANTAROW, A. Mineralmetabolism in Diseases of metabolism ed. by D. G. DUNCAN 2. ed. 197 (1947).  
 DUNCAN, G. G. Diabetes insipidus. Diseases of metabolism ed. by G. G. Duncan 2. ed. 6: 8 (1947). — DIKE, H. H. v. The physiology and pharmacology of the pituitary body. The Univ. of Chicago Monographs in medicine. Chicago: Illinois Vol. 1 (1936) Vol. 2 (1939). — Principles of the posterior lobe of the pituitary body in: Progress in clinical Endocrinology 5: 543. ed. by S. Boserkin. New York: Grune & Stratton 1950.  
 FALTA, W. Diabetes insipidus. Hdb. d. inn. Med. 4. Aufl. Bd. 4/2 S. 1218 (1951). — Hypophysäre Krankheitsbilder. Berlin und Wien: Urban & Schwarzenberg 1941. — FRUCHTIGER, O. Hypothalamus, vegetatives Nervensystem und innere Sekretion. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1943. — FISHER, D. W. P. IVORRA and S. W. RANSOM. Diabetes insipidus and the neuro-hormonal control of water balance. Michigan: Edwards Bros. 1933. — FORSMAN, H. On hereditary diabetes insipidus. Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. 159 (1936).  
 GAGEL, O. Einführung in die Neurologie S. 174. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1949. — Vegetatives System. Hdb. d. inn. Med. 4. Aufl. Bd. 1 (1953). — GAUFF, J. P. Die Beziehungen von Zwischenhirn zur Hypophyse in der morphologischen und experimentellen Forschung. Fortsch. Neur. 18: 57 (1941).  
 JAGGI, N. v. u. H. FEILINGER. Die endokrinen Erkrankungen, ihre Pathologie und Therapie. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1933. — JONES, A. Diabetes insipidus in Klin. Endocrinol. 3. Aufl. S. 108. Berlin-Göttingen-Heidelberg 1949 und Hdb. der inn. Med. 4. Aufl. VII/1 S. 113 (1950). — Regensb. Jb. f. ärztl. Fortb. 4: 108 (1950). — JONES, A. u. M. NOTELMAN. Endocrine Störungen in Hdb. der Neurol. herausgeg. von O. BUNKER und O. FORSTER 15 (1937). — KUHN, J. Regensb. Jb. f. ärztl. Fortb. 4: 69 (1955).  
 MARX, H. Der Wasserhaushalt des gesunden und kranken Menschen. Berlin-Springer 1935. — Diabetes insipidus in Hdb. d. inn. Med. 3. Aufl. 6/1 S. 419 (1941). — MEYER, F. Diabetes insipidus in Hdb. d. inn. Med. 2. Aufl. Bd. 4/1 S. 1014 (1956). — Diabetes insipidus. Hdb. d. norm. u. pathol. Physiol. 17 (Correlationen III) S. 287 (1956). — MEYER, R. u. BUSCH. Diabetes insipidus. Neue deutsche Klinik herausgegeben von G. u. F. ALEUTERER 2: 604 (1928).  
 NONNENBRUCH, W. Pathologie und Pharmakologie des Wasserhaushaltes usw. u. Hdb. d. norm. und pathol. Physiol. 1: 223 (1926).  
 PARNAS, J. K. Allgemeines und Vergleichendes hinsichtlich des Wasserhaushaltes. Hdb. d. norm. und pathol. Physiol. 17: 137 (1926). — PETERS, J. P. Water balance in health and Disease in Diseases of metabolism ed. by D. G. DUNCAN 2. ed. 71 (1947).

- RAAB W Das Hypophysenzwischenhirn y tem und s ine Störungen Erg inn Med 51 15 (1936) — PANKSON S W and H W MAGOUN TH Hypothalamus Erg Physiol 41 56 (1939) — ROBINSON J P Biol Rev (Cambridge Philos Soc) 158 (1935) — RODECK R Diabetes insipidus und primäre Oligurie (Antidiabetes insipidus) Erg inn Med (1955) — POKEAT B Die Hypophyse im Hdb der mikroskopischen Anatomie des Menschen (1940) — SAINTON P H SINGER et L BRO HA Endocrinology Clinique therapeutique et experimentale Paris Masson 193 — SEVY H Textbook of Endocrinology Acta endocrinol Montreal Canada 1947 — SIERECK I Physiologie des Wasserhaushaltes Hdb d norm und pathol Physiol 1 9 161 (19 6) — THANNHAUSER S J Mineralstoffwech. I und Wasserhaushalt Lehrbuch des Stoffwechsels S 559 (19 9) — UMBER F Ernährung und Stoffwech elkr nkheiten 4 Aufl S 354 (1955) — WILF W H Physiologie des Wasserhaushalts Erg inn Med 3 648 (1923) — WILKINS L The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence Chap XVII Diabetes insipidus Springfield Thomas 1950 — ZADER J M Klin Med 10 60 (19 5) — ZODER H Die Erkrankungen der endocrin Drusen Berlin Springer 19 3

### *Einzelarbeiten u den ersten 4 Kapiteln*

- ALLAN P N and L G POWETREY Endocrinology (Springfield Ill) 15 97 (1931) — ALLEN T M and J W SHEPHERD J Metabol Dis 3 470 (1923) — ALSLEY J 40 Tab d nordwestl Ges f inn Med Verh 1 (1935) — ANDERSON E and W HAYMAKER Proc Soc Exper Biol a Med 33 (1931) — BAILEY and BREMER Arch Int Med 4 173 (19 1) — BAROMANN W u Mitarb Acta neurovegetativa (Wien) 1 33 (19 0) — BARTMANN W Med Mschr 466 (1901) — BARNES PEGAN and BUENO Amer J Physiol 10 52 (1913) — BERGLINGER W Handb d inn Sect ion 1 910 Leipzig Habicht 193 — BIASOTTI A and B A HOUSSEY J of Physiol 91 (1935) — EPPLE A Die Hypophyse Handb d norm u pathol Physiol III 437 (1930) — BIGGART J H and ALEXANDER J of Path 49 (1939) — BIGGART J H Brain 86 (1935) — BLOCK I J and H H VANDYKE Arch of Biochem a Biophys 109 36 1 (19 5) — BOUQUET Amer J Physiol 9 36 (19 6) 1 15 (1927) — BAUGSCH Th H DRESSEL u H LEVY Z exper Path u Ther 51 (19 0) — BUSTAMETZ M H Arch f Psychiatr 110 (1943) — CALDWELL H W MARX and ROWNTREE J of Urol 3 31 (1931) — CAMERON J W Arch Ras nbiol 1 4 (1935) — (ANDERSON I J Brit Med J 735 (1928) — CAMUS O et POISSY C R Soc Biol (Paris) 43 6 8 (1913) 1 1 344 73 877 (1914) 83 901 1678 (19 0) — J de Physiol 90 509 35 (1925) — CURTIS Arch Int Med 34 801 (1924) — CUSHING H Amer J Med Assoc 93 (1909) — CUSHING H CROW and HOMANS Quart J Exper Physiol 389 (1903) — CUSHING H and GOETSCHE Amer J Physiol 90 (1910) — CUSHING H The pituitary body and its disorders Philad lphia and London 191 — DUVOIS M VAN Bull oc med Hoy (Paris) 49 1444 (1925) — ELLERMAN M Acta psychi tr (Copenh) 14 (1929) — EVANS Iro So Exper Biol a Med 30 110 (1933) — FALTA W Die Zuckerkrankheit Berlin Wien Urban & Schwarzenberg 1944 — FAPPI A M CECCARONI Gaz Osp Milano 34 1135 (1913) — Clin med ital 52 497 (1913) — FAIR HARE and PHILLIPS Amer J Physiol 49 (1913) — FINK A Endocrinology (Springfield Ill) 10 317 (1926) — FINKELBURG Dtsch Arch klin Med 100 33 (1910) — FORSCHBACH u WPER Z klin Med 3 (1913) — FORMAN H Nord Med 16 3 11 (1947) — FRANK F Berl klin Wschr 1910 1 7 191 Nr 9 — FREUND H Klin Wschr 19 180 — GABLER O H J of Biol Chem 91 41 (19 9) — GAGEL O u MAHONEY J Neur 148 9 (19 5) 126 (1936) — GAGEL O Z Neur 1 1941) — GAGEL O Klin Wschr 194 39 — GAGEL O u H ALLES Klin Wschr 1950 95 — GAUTHER R J Neur 171 514 (1941) 1 50 (1944) — GANLEY M u FRITZ Klin Wschr 19 1 50 — GERSH J I J Intern col a Exper Ther 50 31 (1934) — GILMAN and GOODMAN (1937) zit b IDE BODO SLATER (Z) S 548 (1937) — GRAFE E Die nervöse Regulation des Stoffwechsels Oppenheims Hdb d Biochem 1 (19 4) und Erg nz Werk 6 697 (1936) — GREVING Dtsch Z Nervenheilk 89 19 (1926) und d Fasersymptome im Hypothalamus in L P MULLER Lebensnerven und Lebensweise S 150 Berlin Springer 1931 — HAGEN M Z Anat 114 640 (1950) — HANHART E Handb d Erbbiol 4 93 (1940) — HANV Frank Z Path 1 337 (1914) — HARE K P O HICKEY and P S HARE Amer J Physiol 134 240 (1941) — HART and VERNY Clin Soc 1 567 (1933) — HEINBOCHER H L WHITE and D ROLF Endocrinology (Springfield Ill) 40 104 (1947) — HELLER Klin Wschr 1934 241 — J of Physiol 81 (1937) — HERRING Quart J Exper Physiol 1 1 1 (1908) 1 1 (1913) 1 45 (1915) — HILD W Virchows Arch 319 526 (1901) — HILD W and G ZETTLER Arch exper Path u Pharmacol 13 139 (1951) —

- HOLMES J H and M J GREGG Amer J Physiol 102 376 (1931) — HOLMES J H and A V MONTGOMERY Amer J Med Sci 220 281 (1925)
- JACOBI Dtsch med Wschr 1920 74 — JOSEPH E P u Mitarb The treatment of diabetes J of Philadelphia and London Lea and Febiger 1946
- KELLER A D NOBLE and HAMILTON Amer J Physiol 117 46 (1936) — KELLER A D Proc Soc Exper Biol & Med 16 787 (1927) — KOSTER H u GERZIK Pfugers Arch 229 (1929) — KRAEMER L Entziehung Erkennung und Behandlung innerer Krankheiten 611 Leipzig Vogel 1930 — KUCHENAN H Arch exper Path u Pharmacol 10 701 (1933)
- LABBE M et DEYSSER zit bei JONES (Z S 109) — LAURENCE J med et chir 300 323 339 (1911) — LESCHKE E Z klin Med 8 (1919) — Dtsch med Wschr 1920 909 — Ann de med 37 61 (1933) — LEVINE F L and P F ESCOFFER J Clin Endocrin 12 647 (1929) — LICHTWITZ L Arch exper Path u Pharmacol 60 178 (1911) — Klin Wschr 1912 187 — LINDENBERG F u Mitarb Klin Wschr 1912 321
- MART H u SCHNEIDER Arch exper Path u Pharmacol 176 24 (1934) — MART H Arch exper Path u Pharmacol 12 16 (1934) — MELLIS G Bull Schweiz Akad Med Wiss 34 (1919) — MELLIS F J of Exper Med 6 410 (1937) — MEYERER R G Klin Wschr 1912 1096 — MEYERER F Dtsch Arch klin Med 63 1 (1900) — MEYERER E u SCHMANN Arch exper Path u Pharmacol 73 49 (1913) — MEYERER E u NOBLE Munich med Wschr 1930 1844 — MITSCHNICH A Vom Ursprung der Sucht Stuttgart Klett 1947 — MORRIS I C and I D SCHULTZ J Amer Med Soc 104 707 (1936)
- NICOLET u PAULAN zit nach JONEL C von NOORDEN u S Isaac Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung 8 Aufl Berlin Springer 1927
- OSBORN C Med Klin 1919 — OTTMANN I Z Zellforsch 86 62 (1931)
- PRENATZ HOFFER and LYNNISON Proc Soc Exper Biol & Med 4 14 (1936) — FARGARD M J of Physiol 106 264 (1930) — Physiologie Per 1 3 (1941) — TRENKLE e MARC Arch Pat Clin med 3 21 (1904) — LÖNNERZ Exper Med 7 93 (1930)
- RABE R Virchows Arch 26 444 (1905) — RAYSON S W O FISHER and W H IUGAN Proc 1st Res Conf & Vent Dr 17 410 (1939) — REICHARDT M Diabetes mellitus — Symptom einer Geisteskrankheit Arch d psychiatr Kl Würzburg J 1 — REICHARDT R Z exper Path u Ther 19 10 (1916) — REICHARDT G Dtsch med Wschr 1911 290 — LICHTEN C P Brain 37 6 (1920) — Amer J Physiol 106 50 (1933) 110 479 (1934) 112 491 (1935)
- SCHNITZER zit bei FISHER IUGAN u RAYSON (Z) — SCHNEIDER H Inform med 2 11 nach H MARX (Z) — SCHLOTTHAUER J Amer Vet Med Assoc 39 873 (1935) — SEARON O Diabetes mellitus in Ziemer's Hb d spec Pathol u Ther 13 Leipzig Vogel 18 8 — SELL A M and L L POWELL Endocrinology (Springfield Ill) 11 109 (1937) — SEITZ F u WEISSCHNIDEL Dtsch med Wschr 1942 II — STRUBEL E A Die Centren d autonomen Nervensystems Berlin Springer 1938 — STEINER F Lehrb 7 80 (1939) — STRUBEL Die zu erlosene Harnruhr Tubingen 18 0 — STRUBEL O Dtsch Arch klin Med 67 89 (1939)
- TALLQVIST Z klin Med 43 181 (1903) — TITZ Arch int med 14 706 (1914) — TRENDLENBERG P Die Hormone Bd 1 Berlin Springer 1930 — TRENDLENBERG P u SATO Arch exper Path u Pharmacol 171 4 (1933) — TROJANOWSKI Med Clin des Hotel Die in Paris Deutsche Ausgabe 2 9 738 Würzburg Strehl 1935
- UMBER F Der Diabetes mellitus in Hb d spec Pathol u Ther 111 Krankh I Wien (1913)
- VASILE et SICCHI Arch ital biol 1935 367 (1935) — VETTER H H Biochem Z 31 31 (1918) — von den Velden I Klin Wschr 1913 2093 — VERNER E B Proc Roy Soc 89 497 (1910) 13 2 (1917) — VON FELDEN I zit bei VAN DIKE (Z) S 46
- WARINO I J and others Amer J Dis Child 64 3 9 (1944) — WARTER J S Schwarzer A SCHMANN Proc med 64 117 (1910) — WEIL ID Virchows Arch 9 70 (1884) — WEIL ID Dtsch Arch klin Med 63 189 (1908) — WEISSACKER V Studien zur Pathogenie Schichtenreihe der Dtsch med Wschr 1929 J 3 — West and others (1951) zit bei WARTER and others — WHITE A H J Mt Sinai Hosp 22 10 (1935) ref Amer J Med Soc 104 146 (1935) — WILLIAMS R H and C HEVY Ann Int Med 2 84 (1914)
- ZADOK J Z klin Med 10 602 (1917)

### Weitere Einzelarbeiten

(Differentialdiagnose I ogus Th ipie und Inhanj)

- BALDWIN H Klin Wschr 1914 793 — BATHORY J u Klin Wschr 1942 909 — BAUER J Klin Wschr 1936 1308 — BELLORE MARTINI zit bei MARX H (Z S 442) — BELTRACCHI Endocrinology (Springfield Ill) 10 241 (1935) — BERNARD J H Brain 9 86 (1933) — BURKE J H and others Proc Soc Exper Biol & Med 70 83 (1949) — BURKE MANN F Med Klin 19 366
- CACER zit bei MARX (Z S 443) — CARTER I C and F SCHON J Clin Endocrin 7 8 8 (1947) — COSSCHMANN H Endokrine Krankheiten Dresden (1943)
- DUVOIR M Bull Soc med Hop Paris 14 1444 (1931)



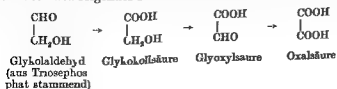
konzentrierten Harnes in dem die Oxalsäure und ihre Salze besonders ungünstige Lösungsverhältnisse finden. Die normalerweise d. h. bei gewöhnlicher gemischter Kost im Urin entleerte Menge beträgt 20–40 mg pro die der Blutgehalt 3 bis 4 mg % (REINWEIN). Die Oxalsäure ist ganz vorwiegend *exogener* Natur d. h. sie stammt aus den pflanzlichen Nahrungsmitteln, die wie gewisse Gemüsearten vor allem der Spinat (vgl. Tab. 115 u. 116) Calcium und Kaliumoxalate z. T. in kristallinischer Form enthalten. Trotz ihrer schweren Löslichkeit ist die Permeation vom Magendarmkanal bei normalem Salzsauregehalt des Magens anscheinend gut verschlechtert; wird sie durch Ca-Reichtum der Nahrung der Rest wird der Hauptsache nach bakteriell zerlegt, nur ein sehr geringfügiger Bruchteil erscheint in den Faeces wieder. Für den intermediären Stoffwechsel sind die Oxalate Ballastsubstanzen, die weil weder angreifbar noch Ablagerungsfähig meist rasch vom Blute den Nieren zur Ausscheidung übergeben werden. Spuren gehen wohl auch in die Galle über. Sicher gilt das für parenterale Gaben (KLEMPERER u. TRITSCHLER u. a.).

Die Verhältnisse für orale Darreichung liegen so kompliziert, daß hier schwer etwas Sicheres auszumachen ist. Die Schwierigkeiten für die Beurteilung des Schicksales der Oxalate auf diesem Wege wird noch dadurch erhöht, daß viele Nahrungsmittel auch Oxalsäurebildner enthalten. DE SANDRO fand ein Bacterium, das er *B. oxalatigenum* nannte, weil es aus Kartoffeln, Kastanien und gewissen Leguminen Oxalate bildet. Besonders bei Darmkatarrhen scheint es sich hin und wieder in üppiger Flora zu entwickeln, so daß ROSENBERG einmal bei oxal freier Kost 1 mg Oxalat aus dem Kot isolieren konnte. In zuckerreichen Nahrungsmitteln scheint auch *Aspergillus niger* Oxalatproduzent zu sein, wie aus dem reichlichen Befund bei einem Diabetiker mit einer durch *Aspergillus niger* bedingten Lungengangrän (FURBRINGER) hervorgeht.

Die Tatsache, daß auch im Hunger immer noch Oxalsäure ausgeschieden wird und zwar in nicht so geringen Mengen (z. B. 9 mg pro die in der 2. bis 3. Hungerwoche beim Hunde nach LUTHJE), spricht dafür, daß es auch eine *endogene* Oxalatquelle gibt. Für den Menschen scheint das auch zu gelten, doch liegt hier nur der einzige Versuch von MOHR u. SALOMON vor, während in den beststudierten und langsten Hungerversuchen der neueren Zeit beim Menschen gerade dieser Frage keine Aufmerksamkeit geschenkt wurde. So ist die Größe der endogenen Oxalatquote für den Menschen vorläufig noch unbekannt. Sicher ist, daß der Mensch nach ausschließlicher Ernährung mit Milch und Zucker noch am 11. Tage Oxalsäure im Harn ausscheidet (LUTHJE). REINWEIN fand bei Tieren nach 3wöchigem Hunger nur eine Abnahme der Blutoxalsäure von 3,8 auf 2,6 mg %. Welches sind nun die Quellen der endogenen Oxalsäure?

Nach den Untersuchungen von KLEMPERER u. TRITSCHLER, LOMMEL, MOHR u. SALOMON, LICHTWITZ u. THORNER u. a. kommt in erster Linie als Quelle der endogenen Oxalsäure der Abbau von Bindegewebe in Betracht, wobei KLEMPERER u. TRITSCHLER annahmen, daß das Glykokoll dabei die maßgebende Substanz sei. LICHTWITZ u. THORNER konnten allerdings nach Glykokollzufuhr keine Vermehrung der Oxalsäureausscheidung feststellen, wohl aber nach Leimverfütterung. REINWEIN konnte aber die Angaben von KLEMPERER u. TRITSCHLER bestätigen.

Hauptquellen der körpereigenen Oxalsäure sind wahrscheinlich Glykolaldehyd und Glykolsäure nach folgender Formel:



Als weitere Quelle kommt die aus dem Abbau von Pyrimidinen (Uracil) stammende Oxalsäure

Oxalate

1019



+ Oxalsäure u. Harnstoff

in Betracht

Auch Ascorbinsäure scheint wenigstens beim Meerschweinchen in Oxalsäure übergehen zu können (MÜLLER, BURNS u. Vitarb.)  
Spritzt man Oxalsäure intravenös so erscheint sie im Harn wieder (GAGLIO)  
FALST, KLEMPERER u. TRITSCHLER u. a.) zum Teil auch in der Galle (OETTEL (Z))

Sicher ist wohl heute daß beim oxydativen Abbau der Brenztraubensäure eines Intermediärproduktes der Kohlenhydrate intermediär stets Essigsäure und aus dieser Oxalsäure durch Oxydation entsteht (LEVINSKY, BATTISTINI u. a.)

Nach vermehrter Zufuhr von Kohlenhydraten oder Eiweiß nicht aber von Fett nimmt die Oxalsäuremenge im Urin zu (FLASCHENTRUP u. MÜLLER) Von den Weißspaltprodukten ist wie schon KLEMPERER u. TRITSCHLER annehmen das Glykoll die Hauptquelle von Oxalsäure. Jedenfalls konnten RATNER, NICOT u. GALEN (1944) es wahrscheinlich machen daß in Leber und Niere Glykoll durch Glyceroxydase ein besonderes Flavoprotein unter Bildung von Glykollure COH-COOH desaminiert und dann weiter zu Oxalsäure oxydiert wird. Theobromin stammenden Ursubstanz durch Oxydation intermediär Oxalsäure entsteht aber wir haben bisher keinen Anhaltspunkt dafür daß Fettfütterung die endogene Oxalsäuremenge steigern. Isotopenuntersuchungen die hier weiterführen konnten liegen in W. ru dieser Frage bisher nicht vor.

Im Gegensatz zu früheren Angaben von KLEMPERER u. TRITSCHLER verursachen Kreatin und kreatinhaltige Organe keine Vermehrung der Oxalsäureausscheidung. Auch hinsichtlich der Purinkörper ist das im Gegensatz zu LUTHE sowie MOH u. SALOMON nicht der Fall. SCHWAB fand im Harn eine Verbindung von Oxalsäure und Harnstoff die Oxalsäure (siehe oben) doch ist es zweifelhaft ob es sich dabei um ein Intermediärprodukt des Stoffwechsels handelt. Wahrscheinlich wird es erst hinsichtlich der Darstellung der Oxalsäure im Harn gebildet.

OETTEL (Z) behauptet daß auch große Erregungen die Bildung und Ausscheidung von Oxalsäure vermehren können. Beweise dafür werden nicht vorgelegt. Weiter erwähnt OETTEL (Z) auf Grund eigener Untersuchungen eine erhebliche Steigerung der Ausscheidung nach intravenöser Injektion von 0,2 mg Adrenalin beim Menschen.

Auch unter besonderen pathologischen Verhältnissen kann die Oxalsäurebildung und Ausscheidung zunehmen.  
In älteren Arbeiten wurde das für den Diabetes mellitus die Gicht und sogar die Fettsucht hauptsächlich in der 1. Auflage die es Buches verwies ich solche Angaben in das Bereich der Fabel. Sittum sind aber Arbeiten erschienen die für den Diabetes das sicherstellen. So fand BATTISTINI bei Zuckerkranken eine Erhöhung der Oxalsäurewerte im Blut bis auf das 4-fache und zwar merkwürdigerweise am wenigsten in acetonischen Fällen.

Nachgewiesen ist ferner die Zunahme bei Lebererkrankungen besonders solchen die mit stärkerem Ikterus einhergehen vor allem Lebercirrhose, Leberabszessen und Leberflüssen. Bei der Virushepatitis liegen in W. bisher Untersuchungen vor. Bei der großen Rolle welche die Leber im



sind die Störungen im Oxalsäureumsatz gut verstandlich. Als weiterer Faktor kommt vielleicht dazu, daß mit dem Galleübertritt ins Blut auch die in der Galle vorhandene Oxalsäure dort sich anreichert.

Weiter ist zu erwähnen, daß Anoxämie zu erhöhten Werten führt. UDEL-EGOROV u. MANUSOVA, REALE, BOEP u. TERPAG [lat. bei OETTEL (7)] Bei Tieren ließ sich das in der Unterdruckkammer nachweisen. Aber es scheint auch für den Menschen zu gelten. Jedenfalls sah SCARLIONI bei kardiovaskulären Dekompensationen die Blutoxalsäurewerte bis 131 mg % ansteigen. Dabei nahmen die Harnoxalsäurewerte nur wenig zu, was wohl auf die Funktionsstörung der Strömungsmiere zurückzuführen ist.

Die Kristallabscheidung des Calciumoxalates geht bei jeder Reaktion der Urins vor sich, sie erfolgt wie schon oben erwähnt hauptsächlich in Form der Briefkuverten, daneben aber auch in Pyramiden, Stern und Kugelform. Manchmal entstehen komplizierte Formen, indem gleichzeitig Urate oder Phosphate oder beides zusammen mit ausfallen, immer scheint ein gewisser an Stärke wechselnder Teil der Oxalate in Lösung zu bleiben, eine sehr bemerkenswerte Tatsache, die bei der ungeheuren Kompliziertheit der chemischen und physikalisch-chemischen Verhältnisse im Harn noch keineswegs einer genauen Analyse zugänglich gemacht werden konnte. Nach UMBER können die Calciumoxalatlösungen so übersättigt sein, daß sie das 68fache des Löslichkeitswertes enthalten können. KLEIFFER u. TERRILLER haben für die Löslichkeit den Magnesiumgehalt spez. den Quotient  $\text{CaO} : \text{MgO}$  in den Vordergrund gestellt, doch ist dem von LICHTWITZ (4) mit guten Gründen widersprochen worden. LICHTWITZ selbst denkt in erster Linie an eine Schutzwirkung der im Harn immer durch den Sekretionsakt in genügend reichlicher Menge vorhandenen Kolloide. Fallen diese unter noch nicht genügend durchsichtigen Bedingungen aus, so geht der Ausfall der Oxalate in großem Maße vor sich, und es kann zu charakteristischen Steinbildungen kommen. Sieht man von den Beschwerden, die die letzteren machen (vgl. das Gemeinsame über Nephrolithiasis) ab, so kann man nicht sagen, daß es ein Krankheitsbild oder überhaupt ausgesprochene Symptome gibt, die mit Sicherheit oder auch nur einiger Wahrscheinlichkeit der Oxalurie zur Last gelegt werden können. Wenn es auch vor allem die außerordentliche Literatur bemüht hat, solche Zusammenhänge mit neurosthenischen und dyspeptischen Beschwerden, Migräne etc. zu konstruieren, so bleibt von alledem als sicher nur die Tatsache bestehen, daß eine kristallinische Oxalurie sehr häufig bei Neurosthenikern vorkommt, und daß diese bei ihrer Empfindlichkeit dadurch oft lokale Beschwerden in den harnableitenden Wegen (Harnrang, Harnröhrenschmerzen, vereinzelt auch ohne größere Konkrementbildung geringe Hamaturie) empfinden, zumal wenn es zu kritischen Steigerungen der Ausscheidung kommt.

Oxalate als Kalksalz werden vielfach zum Peinigen benutzt, 2–30 g führen zu tödlicher Vergiftung.

Eine Therapie kommt nur da in Betracht, wo solche Beschwerden vorliegen oder die Gefahr der Steinbildung besteht bzw. eine solche bereits eingetreten ist. Der leitende Gesichtspunkt ist natürlich ein diätetischer, die Vermeidung von oxalsäurehaltigen oder oxalsäurebildenden Nahrungsmitteln. Hinsichtlich des Oxalsäuregehaltes einiger Obst- und Gemüsearten sei auf die folgende Tabelle von HOHMAN verwiesen.

Ferner bringe ich eine ältere Tab. 116 von ESBACH (zit. bei WINKOWSKI) zur Ergänzung, da die erstere sehr unvollständig ist.

Will man die Resorption von Calciumoxalat vom Darm möglichst herabsetzen, so gibt man zur Herabdrückung des sauren Milieus im Magen Alkalien (Natriumbicarbonat, Magnesiumpräparate oder Calcium carbonicum (3 × tgl. 1 g nach von



NOORDEN) oder alkalische Wasser Theoretisch wenigstens werden dadurch die Löslichkeitsverhältnisse für das Calciumoxalat im Darm ungünstig beeinflusst

Weitere therapeutische Bestrebungen gehen dahin die oxalsäurebildenden Bakterien in ihrem Wachstum zu hemmen Dies gelingt bis zu einem gewissen Grade durch *Multiflor Enterophagus* oder Darreichung von Kephir oder Yoghurt in größeren Mengen OETTEL (Z S 1029) empfiehlt Sulfonamide vor allem das schwer resorbierbare Sulfonamidguanidin in Mengen von 4—6 g täglich an 10 aufeinanderfolgenden Tagen

Schließlich hat man auch versucht die endogene Oxalsäurebildung möglichst einzuschränken Theoretisch wären Vitamine zur Beförderung der Oxydation der intermediär gebildeten Säure wohl geeignet OETTEL (Z) denkt vor allem an das Nicotinsäureamid einen Baustein der Codehydrase I und II Vorläufig sind darüber nur theoretische Erwägungen deren therapeutische Brauchbarkeit erst noch zu erweisen ist

Ebenso problematisch erscheint mir vorläufig die Verabfolgung von Hypophysenvorderlappenpräparaten in Verbindung mit 20—40 g Harnstoff pro die Beide Stoffe wirken gewiß diuretisch aber die Bildung der besser löslichen Oxalursäure durch die großen Harnstoffgaben ist bisher noch in keiner Weise bewiesen ja hinsichtlich der Erzielung eines quantitativen Effekts sogar sehr unwahrscheinlich

Eine gleichzeitig bestehende Neurasthenie oder Steinbildung bedarf natürlich der üblichen Sonderbehandlung

**Oxalose** In den letzten Jahren ist eine neue Anomalie des Oxalsäurestoffwechsels entdeckt worden die anscheinend angeboren und durch pathologische endogene Steigerung der Oxalsäurebildung im Organismus bedingt ist Sie wird als *Oxalose* bezeichnet

Zunächst wurden nur 4 derartige Fälle bei Kindern beschrieben im Alter von 4½ Monaten bis 12 Jahren und zwar von DAVIS u. Mitarb. (1900) CARSON (1901) sowie CHOU u. DOVORUE (1902) sowie DUNN (1953) Weitere Fälle stammen nach einer Fußnote in der Darstellung von K. SCHREIER (Z) von ZOLLINGER u. ROSEN MUND

Gemeinsam ist diesen Fällen die Bildung ungewöhnlich großer Oxalatsteine in den Nierenkelchen und großer Massen von kristallinischem Oxalat in den Tubuli der Nieren Aber darüber hinaus sind in manchen Fällen nicht nur Oxalatkristalle in den Knochen sondern auch in fast allen anderen Organen sogar in der Hypophyse gefunden worden

An den Nieren kommt es zunächst zu einer geringen Fibrose Tubulatrophy und Lymphocytenanhaftung Die klinischen Erscheinungen sind im Anfang gering Im Blute wurde eine erhebliche Hypocalcämie und Hyperphosphatämie festgestellt Der Tod tritt mit zunehmender Niereninsuffizienz im Coma uraemicum ein

## b) Uraturie und Uricurie

Unter Uraturie und Uricurie [THANNHAUSER (Z)] versteht man den Ausfall der Harnsäure und ihrer Salze im Harn Ihre Menge beträgt in der Norm zwischen 200—800 mg Da die freie Säure selbst schwerer löslich ist wie ihre Salze fällt sie leichter aus Es geschieht das in einem sehr großen Formenreichtum (in Wetzstein Tonnen Rhomboeder usw. formig manchmal in Gestalt der Cayenne Pfefferkörner) während die Urate (Natrium Kalium und Ammoniumsalze) gewöhnlich amorph sich abscheiden In beiden Fällen handelt es sich durchaus um normale Verhältnisse Ihr Zustandekommen hängt mit den besonderen Löslichkeits- und

Ausfallbedingungen der Harnsäure und ihrer Salze zusammen. Bei Besprechung der Gicht war schon davon die Rede. Hier sei nur noch kurz daran erinnert, daß im normalen Harn die Harnsäure (U) in übersättigter Lösung meist nicht frei sondern als Mononatriumsalz enthalten ist. Die Löslichkeit der freien Säure ist etwa 20fach ungünstiger als die des Natriumrates (1 : 25000 gegenüber 1 : 12000). Da solche Lösungsmittelmengen im Harn nie vorliegen, so muß ein besondere Verhältnis den Ausfall verhindern. Hirs u. SCHADE dachten an eine physikalische Zustandänderung der Harnsäure den Übergang in eine kolloidale Form. Dialyserversuche von LICHTWITZ (Z) bewiesen aber, daß es sich doch um eine echte Lösung handelt, wobei ganz entsprechend der Oxalurie besonders den Nierenzellen entstammende labile Schutzkolloide eine Rolle spielen. Ihre Ausscheidung in den Zellen der Tubuli zugleich mit der Harnsäure wurde bei Tieren experimentell schon von MEISSNER, EBBSTEIN u. NIOLAIRE sowie MINKOWSKI nachgewiesen. Vielleicht sind die normalen Nubecula des Harns solche Gebilde. Im einzelnen sind auch hier die Verhältnisse noch keineswegs ganz durchsichtig. Ja man kann nicht einmal sagen, daß eine strenge Abhängigkeit zwischen Harnacidität und Uratniederschlag besteht. Das gilt höchstens für den gleichen Urin mit künstlich gesteigerter Acidität. Trotzdem kann es keinem Zweifel unterliegen, daß eine reichliche Fleischkost ohne große Flüssigkeitsaufnahmen den Ausfall der Harnsäure und ihrer Salze ganz bei anders begünstigt. Vielfach sind sie in dem bei Körper Temperatur frisch entleerten Urin noch nicht durch Trübung kenntlich, aber mit zunehmender Abkühlung, zumal im kalten Schlafzimmer, kommt es zu dem bekannten braunroten, festhaftenden Satz, der so viele angstliche Kranke alarmiert und zum Arzt treibt, zum Teil weil das Ziegelmehlediment fälschlich für Blut gehalten wird.

Sowohl die Harnsäure wie auch in vermindertem Grade ihre Salze können größere Konkreme und Steine bilden. Mit echter Gicht hat das nichts zu tun, wenn auch zugegeben ist, daß Uratsteinebildung bei Gichtikern besonders häufig ist. LECORCHÉ sah es in fast einem Drittel seiner 160 Fälle. EBBSTEIN bei 1,4 Gichtikern 20mal. Von der Seite der Uratsteinträger aus betrachtet, weicht die Statistik ganz anders aus. Bei der großen Seltenheit der Gicht stellen Kranke dieser Art nur ein minimales, weit unter 1 % gelegenes Kontingent der Steinkranken dieser Art. Schon daraus geht hervor, daß die Beziehungen zur Gicht nur lockere sind.

Soweit solche bestehen, scheint es mir nicht nötig, die heute so beliebte vegetative Stigmatisierung, die ganz entgegen der Absicht des Pragers, die es Namens (v. BERGMANN) oft schlagwortartig benutzt wird, auch dafür verantwortlich zu machen. Es genügt die Tatsache, daß die Harnsäureausscheidung der Gichtiker in Rhythmen von Retention und vermehrter Entleerung sich bewegt und daß letztere bei unzureichend sich ernährenden Gichtikern — nur bei solchen habe ich bisher Steinebildungen gefunden — einer größeren Konkrementbildung Vorschub leisten. Auch die Uraturie und Uricurie kann in Abhängigkeit vom vegetativen Nervensystem schubweise erfolgen. Gicht und Uratsteinebildung sind prinzipiell verschiedene Vorgänge, die nur vereinzelt sich miteinander kombinieren. — Dehalb ist die oft bei Laien und manchmal leider auch bei Ärzten verbreitete Ansicht, daß der braunrote satzige Urin ein Zeichen gichtischer Erkrankung sei, fast immer unrichtig. Ehe dieser Irrtum mit seinen erst recht fehlgehenden therapeutischen Konsequenzen nicht in der Ärzteschaft völlig ausgerottet ist, besteht keine Aussicht ihn mit seinen psychischen Insulten beim Publikum zu beseitigen. Die Stärke der Uratsedimente ist weder ein Maß der Größe der tatsächlichen Harnsäureausscheidung noch er ist recht ein Zeichen eines gestörten Purinstoffwechsels.

Ebenso wenig wie die Oxalurie kann die Uraturie als eine Krankheit angesehen werden, auch hier wieder abgesehen von dem minimalen Prozentsatz solcher

Fälle in denen es zu einer Steinbildung kommt Daß unter den Uratausscheidern sehr oft nervöse Leute sich finden bedeutet weder daß die Uratausscheidung Folge nervöser Störungen ist noch deren Ursache Es erklärt sich lediglich daraus daß nur nervöse und hypochondrisch veranlagte Leute angstlich ihren Urin auf eventuelle Satzbildung hin überwachen und bei etwas größerer Menge von kristallinischer Harnsaure Mixtionsbeschwerden bekommen

*Therapeutische Maßnahmen* kommen nur da in Betracht wo eine Uraturie oder Uricurie entweder zur stärkeren Konkrement oder Steinbildung führt oder mit einer Gicht bzw beiden sich kombiniert Die leitenden Gesichtspunkte sind hier die gleichen wie bei Behandlung der Gicht (vgl S 928) purinarme Kost ferner Herabsetzung der Acidität des Urins durch vorwiegend vegetabilische Kost evtl direkte Alkalizufuhr als Kohlensäurer Kalk (VON NOORDEN) oder in Form alläischer Wasser (Fachinger Vichy Gieshübler Bilmer usw) da eine Verdünnung des Harns allein schon den Aciditätsgrad des Harns vermindert Von Medikamenten sei Uricidin genannt

### c) Phosphaturie

Phosphaturie bedeutet die Ausscheidung eines Harns in dem die Phosphate nicht sämtlich in Lösung sondern zum Teil in Niederschlagsform enthalten sind Gewöhnlich verrät sich das beim frisch gelassenen Urin in einer gleichmäßigen milchigen Trübung 95—99% der P Verbindungen im Harn sind anorganische bundene Salze Sie spielen eine wichtige Rolle im Säurebasenhaushalt des Organismus Nur selten liegt das  $pH$  der phosphaturischen Urine unter 7 Beim Stehen bildet sich am Boden ein dichter weißlicher kristallinischer Niederschlag an der Oberfläche sehr oft ein feines irisierendes Hautchen das bei geeigneter Betrachtung in allen Regenbogenfarben schillert Das Sediment ist zum größten Teil amorph (als Calciumphosphat und Calciumcarbonat) daneben finden sich aber auch Kristallbildungen typischer Form Rosetten Nadeln und Prismen von einfach phosphorsaurem Kalk sowie Sargdeckelkristallen von Magnesium ammoniumphosphat Das Oberflächenhautchen besteht aus einer fein geronnenen kolloidalen atherloschen Grundsubstanz in die Magnesiumphosphat in feinen Körnchen oder Nadelchen vor allem aber in großen Platten eingelagert ist Fast immer handelt es sich um eine dünne durch leichtes Schütteln des Urins sofort sich deformierende Schicht doch seltener Lichtwitz (Z) einmal eine so harte verkalkte Kruste daß sie beim Durchstoßen knirscht Nur Calcium und Magnesiumsalze der Phosphorsäure fallen aus und auch diese nur soweit sie einfach sauer sind während der Hauptteil der Phosphate in Gestalt der Kalium und Natriumsalze sowie der zweifach sauren Erdallalien wasserloslich ist So kommt es daß selbst unter ungünstigsten Lösungsverhältnissen immer nur ein kleiner Teil der Phosphate auskristallisiert Das Calciumphosphat befindet sich nach Lichtwitz im Harn in übersättigter Lösung Schüttelt man den Urin mit Ather aus und verliert die Erdphosphate dadurch ihres kolloidalen Schutzes so fallen sie auch im ursprünglich klaren Urin in Massen aus

Die Reaktion solcher Phosphatharne ist gewöhnlich alkalisch viel seltener amphoter nur ganz ausnahmsweise einmal schwach sauer Die Temperaturspiel für den Ausfall gleichfalls eine große Rolle So beobachtet man es häufig daß frisch entleerte Harn die Phosphate noch in Lösung hält daß es aber beim Absinken der Urntemperatur rasch zur Abscheidung kommt

Phosphaturie ist an und für sich nichts Pathologisches Bei einer eiweißarmen alkalischen Pflanzenkost bei Hunger und schwerer Musclarbeit bei starkem Säureverlusten nach außen wie z B bei einem Ulcus mit hohen Säurewerten z

mal beim voluminösen Erbrechen stark sauren Mageninhalts erst recht nach Darreichung großer Alkalgaben bei infektiösen Prozessen des Urogenitaltractus mit Ammoniakbildung sowie destruerenden Knochenerkrankungen ist der Ausfall von Phosphaten ein durchaus physiologischer Vorgang. Dabei besteht keinerlei Beziehungen zwischen Sedimentbildung und Gesamtphosphatmenge. Im Gegenteil gerade bei phosphatarmem und daher meist alkalischem Urin liegen die Verhältnisse für den Ausfall besonders günstig.

Der Hauptteil der Phosphorsäure ist wie schon erwähnt fast immer in Lösung. Die Gesamtphosphorsäuremenge im Harn ist vorwiegend exogener Natur, also von der Nahrung abhängig, die im Durchschnitt 5–10 g  $H_3PO_4$ , das entspricht etwa 0,8–1,3 g P, enthält. Als Minimalverbrauch wird von v. WENDT 2,5 g angegeben. Daneben gibt es aber auch eine endogene, auch im Hunger nie versiegende Quelle, die aus zerfallenden Nucleoproteiden, Hexosephosphorsäure, Phosphatiden und anorganischer Knochensubstanz sich herleitet. Sie betrug in dem langen Hungerversuch von BENEDICT bei Levanzin in den letzten Tagen 1,3–1,5 g (berechnet als  $P_2O_5$ ) 2% des Erwachsenenorganismus besteht aus Phosphorsäure. Der Blutphosphatgehalt beträgt 3 mg %, bei Phosphaturie manchmal bis 4 mg % (SCHMUCKLER).

Die Phosphaturie als krankhafter Zustand ist dadurch charakterisiert, daß die Phosphate unter Verhältnissen ausfallen, unter denen sie normalerweise in Lösung bleiben, oder daß sie in abnormer Menge in den Harn übertreten. Das ist weitgehend von der Alkaliausscheidung abhängig. Normalerweise werden 18–64% des Gesamtkalks durch die Nieren ausgeschieden, der Rest durch den Darm. Bei der echten Phosphaturie kann der Procentsatz über 7% ansteigen [UMBERG (Z) KLEMPERER, SOETBEUR u. a.]. Hier wurde also in gewissem Sinne eine Stoffwechselstörung vorliegen, die allerdings nur die Ausscheidungsart, nicht den intermediären Stoffwechsel betrifft. Während bei einer gemischten, wasserarmen Kost der Urin normalerweise sauer ist, zeigt der Harn des Phosphaturikers amphotherie oder schwach alkalische Reaktion. Orale Säuregaben (z. B. in Form von Salzsäure), die den normalen Harn erheblich sauer machen, genügen bei Phosphaturikern oft nicht, um die Alkalisierung des Phosphaturikerharns zu beseitigen. Ja, ich kenne Fälle, in denen es auf keine Weise gelang, einen sauren Harn zu erzeugen. Vor allem ist das bei Steinbildungen mit leichten entzündlichen Erscheinungen an den Harnwegen der Fall, doch bedarf es dazu keineswegs einer schweren Cystitis mit intravesicaler Harnzersetzung. In die letzteren Fällen findet sich meist ein besonders reichlicher Phosphatausfall, die Urache ist aber hier nicht eine abnorme Harnbildung, sondern eine sekundäre Urinveränderung, in den harnableitenden Wegen, indem unter Bakterienbildung der neutral reagierende Harnstoff in das alkalisch reagierende Ammoniak übergeht, das durch Doppelsalzbildung die sauren Phosphate der Erdalkalien in alkalische umwandelt. Zum Wesen der Phosphaturie gehört es, daß die Anomalie bereits an den Ausscheidungsorganen, d. h. in den Harnkanälchen, besteht oder wenigstens vorbereitet ist. Die echte Phosphaturie steht mithin in Beziehung zur Nierentätigkeit. Da die Nieren das Vollzugsorgan des Stoffwechsels sind, so konnte man zunächst daran denken, daß die Störung schon im Blute sich vorbereitet, daß also Anomalien in den Phosphatfraktionen des Phosphaturikerserums vorliegen. In diesem Falle müßte man von einer echten Stoffwechselkrankheit reden. Obwohl in W. systematische gerade dieser Frage gewidmete Untersuchungen noch nicht vorliegen, spricht doch nichts dafür, daß hier Abweichungen von der Norm vorliegen. Mit Ausnahme der manchmal vorhandenen geringen Blutphosphorwerte (bis 4 mg %) man wird daher wohl nicht fehlgehen, den Sitz der Störung primär in die Nieren zu verlegen. Da sich weder anatomisch noch mit den üblichen Funktionsprüfungen hier Störungen nachweisen lassen, so wird man zu der Annahme gedrängt, daß beim

Phosphaturiker eine Partialfunktionsstörung vorliegen muß die sich in der Unmöglichkeit der Bildung eines sauren Harnes äußert. LICHTWITZ hat zuerst die Theorie aufgestellt und mit guten Gründen gestützt. Ältere und neuere Tierexperimente zeigen auch die Richtigkeit in der man die Ursache dieser Anomalie zu suchen hat. ECKARDT sowie später RHODE u. ELLIOTT fanden nämlich eine Reaktionsänderung des Harns in der einen Niere nach Splanchnicen durchschneidung gegenüber der anderen Niere mit intaktem Nervensystem. So liegt der Gedanke nahe daß auch beim Phosphaturiker der ja meist ein nervöser Mensch ist abnorme Alterationen im vegetativen Nervensystem die Ursache der abnormen Harnbereitung hinsichtlich des Aciditätsgrades sind. Diese pathologischen Einwirkungen können sowohl periodisch anfallsweise wie als Dauerzustand über lange Zeiten hin sich geltend machen. Durch den Alkaliverlust des Körpers im Urin wird sekundär auch der Stoffwechsel in Mitleidenschaft gezogen. Es sinkt zwar die Alkalireserve aber es kann doch zur kompensierten Acidose kommen. Zur Aufrechterhaltung der optimalen H<sup>+</sup> Ionenkonzentration von Säften und Geweben steigt daher die intermediäre Ammoniakbildung behufs Abattingung der sauren Valenzen was in der Erhöhung des Quotienten  $\frac{NH_3}{V}$  im Harn des Phosphaturikers sehr häufig wenn auch nicht regelmäßig zum Ausdruck kommt.

Nach der geschilderten Auffassung handelt es sich demnach bei der Phosphaturie mit großer Wahrscheinlichkeit nicht um primäre Ausscheidungsveränderungen für die Phosphate sondern nur um eine besonders sichtbare sekundäre Folge einer hinsichtlich ihrer Reaktion abnormen Harnbereitung, unter veränderten Nerven einfluß.

Die Konzentration der Phosphate steigt vom Glomerulus abwärts progressiv an. Trotzdem ist die Niere in der Lage den größten Teil der Phosphate rückzu resorbieren. Nach ALER SCHIPS u. FISCH bestehen gewisse Beziehungen zwischen Phosphat und Aminosäuren clearance.

Auch innersekretorische Drüsen können in den Phosphataushalt eingreifen. Sicher scheint dies für die Thyroidea zu gelten wobei es noch unklar ist wie dieser Einfluß zustande kommt. Parathyroideaextrakte und Parathormon führen nach HANDLER u. COHN sowie HARRISON u. HARRISON zu Phosphaturie wobei der Mechanismus noch unstritten ist.

Nach SCHREIER ist die Phosphatausscheidung ein 3 Komponenten system Filtration Reabsorption und Sekretion wobei letztere Vorgang noch umstritten ist.

Nach der ganzen Sachlage ist es klar daß die echte Phosphaturie ebenso wenig wie die physiologische Phosphaturie irgendwelche Wirkungen auf den Gesamtorganismus auszuüben braucht vorausgesetzt natürlich auch hier wieder daß es nicht zu Steinbildungen kommt. Tatsächlich finden wir auch oft bei echten Phosphaturikern abgesehen von einer gewissen Erregbarkeit oder Labilität des Nervensystems völlige Beschwerdefreiheit. In anderen Fällen bestehen allerdings eine Fülle neurasthenischer *Alagen* Kopfschmerzen Migräne Druck in der Nierengegend vasomotorische und gastrointestinale Störungen Potenzverminderung Müdigkeit Hypochondrie Selbstverständlich handelt es sich dabei meist nicht um Folgeerscheinungen der Phosphaturie sondern um koordinierte Störungen in anderen Sphären des Nervensystems. In manchen Fällen kann die Phosphaturie auch lokale Beschwerden machen oder ihrerseits das Nervensystem im allgemeinen sekundär ungünstig beeinflussen. Die Entleerung eines mäßigen und salzigen Urins wirkt auf manche Kranke *allevierend* zumal wenn in ihrer überempfindlichen Urethral Schleimhaut subjektive Beschwerden in Gestalt von Juckreiz oder Brennen oder leichte katarthähnliche Erscheinungen sich entwickeln oder sich sogar ein paar Tropfen Blut dem Harn beimeschen. Oft stellen diese Beschwerden sich nur akut und anfallsweise ein und gehen mit einer Erhöhung

des Blutphosphates einher (SCHUCKLER). Im wesentlichen aber handelt es sich um eine Sekretionsneurose der Nieren (WINKOWSKI, LICHTWITZ, THANNHAUSER (Z) u. a.). Manche Kranke kennen den Zusammenhang zwischen Phosphaturie und Nephrosteinbildung und werden die Angst nicht los, daß sie schon Nieren- oder Blasensteine hatten oder bekommen, zumal wenn Sensationen in den oberen Harnwegen sich einstellen. Andere fühlen sich vor allem in ihrer sexuellen Sphäre beeinträchtigt.

Wenn wirklich nach der heute herrschenden Auffassung die Phosphaturie die besondere Manifestation einer Neurose ist, so muß eine wirksame Therapie in erster Linie am Nervensystem ansetzen. Es geht über den Rahmen dieser Darstellung weit hinaus, um einzelnen Ratschläge hinsichtlich der Behandlung neuropathischer oder psychopathischer Persönlichkeiten zu erteilen. Im ganzen habe ich den Eindruck, daß die Phosphaturie mehr bei konstitutionelleral bei exogener Neurasthenie sich findet, eine Tatsache, welche die Behandlung weit schwieriger und darum weniger erfolgreich gestaltet.

Gelingt es, die Ursachen zu eruieren und zu beseitigen, so hat man oft auch für die Phosphaturie gewonnenes Spiel. Längere Loslösung vom Beruf, wenn möglich auch aus einem konfliktreichen häuslichen Milieu, sind oft von großem Vorteil. Darreichung von Beruhigungsmitteln wie Luminalen, Valminalen usw. in kleinen Dosen, eventuell auch Atropin, täglich 1—2 mg, das Übel mit Pecht empfahl, wirken dabei unterstützend. Manche Phosphaturie verschwindet so ohne weitere Maßnahmen oder es gelingt wenigstens dem Kranken die richtige Einstellung zu seinem merkwürdigen Urin zu geben. Es ist schon viel gewonnen, wenn er sein Milchpissen als ein Kuriosum und nicht als etwas Krankhaftes ansieht.

Die diätetische Behandlung gehört erst in die zweite Linie, vor allem auch hinsichtlich des Erfolges. Die Situation liegt theoretisch hier anscheinend sehr einfach, möglichst saure Kost in konzentrierter Form, d. h. ohne viel Flüssigkeit (v. NOORDEN) eventuell unter Zusatz von saurer (Acidum dilut. Phosphorsäure (1 Esslöffel), Ammonchlorid, Mandelsäure oder Citronensäure) eventuell sogar Hunger oder reichliche Fettkost mit ganz wenig Kohlenhydraten und mäßigen Erweismengen. In manchen Fällen gelingt es tatsächlich auch, die Phosphaturie zum Verschwinden zu bringen, aber oft nur vorübergehend, da die genannten Ernährungsbedingungen sich selten sehr lange durchführen lassen, weil die empfindlichen Patienten bald darunter mehr leiden als unter ihrer Phosphaturie, und da meist nach Pückkehr zur gewöhnlichen Kost die Phosphaturie wiederkehrt, wenn die Gesamtsituation des Nervensystems sich inzwischen nicht geändert hat. Auch ist eine länger dauernde Acidose des Organismus nicht unbedenklich (THANNHAUSER (Z)).

Daneben gibt es aber Phosphaturien, die sich gegen alle diätetischen Maßnahmen vollkommen refraktär verhalten. Vor allem sah ich es in den Fällen, in denen gleichzeitig Ulcera ventriculi oder starke nervöse Hyperaciditäten bestanden.

v. MORACZEWSKI hat darauf aufmerksam gemacht, daß manche Phosphaturiker instinktiv zum Gegenteil einer Säuretherapie, nämlich zu Alkalien greifen und dabei sich subjektiv besser fühlen. Die Sachlage wurde hier also eine ähnliche sein wie bei manchen Kranken mit Achylia gastrica, die auch auf eine paradoxe Alkalithérapie manchmal ihre Beschwerden verlieren.

Aus eigener Erfahrung vermag ich v. MORACZEWSKIS Angaben nicht zu bestätigen. Theoretisch ist auch eine starke Einschränkung der Kalziumzufuhr in der Nahrung wohl begründet. Besonders kalkreiche Nahrungsmittel sind Schweizerkäse, Eigelb, Feigen, Milch, Linsen (weitere Angaben in den Tabellen von SCHALL, HESSLER), aber man kann nicht sagen, daß dieser therapeutische Gesichtspunkt in praxi wesentlich weiterführt. Tatsächlich bleibt es gleichwohl bei anderen kalkreichen Nahrungsmitteln wie die eben genannten vom Speisezettel zu streichen.

Auch Hormone sind zur Behandlung der Phosphaturie vor allem zur Erzielung einer guten Diurese herangezogen worden.



So empfahl H OETTEL (Z) besonders bei Kombination mit Migräne eine 4—8 wöchige Medikation von Anteron oder Pregnyl

In Anbetracht der oft vorhandenen sexuellen Störungen und des wünschenswerten diuretischen Effektes sind von PATSCHOW OETTEL (Z) u a auch männliche und weibliche Keimdrüseninkrete (Testoviron Gonatropin Oestradiol usw) mit wechselndem Erfolge verwandt worden Sie sollen angeblich auch die oft erschöpfte Kolloidbildung in der Niere befördern und die Harmonie des manchmal gestörten Inkretoriums wieder herstellen

Ich selbst verfuhr über keine eigenen Erfahrungen mit diesen therapeutischen Vorschlägen

Als kuriosum sei erwähnt daß BIRD wegen Phosphaturie einmal eine Dekapsulation der Niere mit gutem Erfolge vornahm

Gleichzeitig vorhandene Steinbildung oder schwere Katarrhe der harnableitenden Wege bedürfen natürlich einer Sonderbehandlung auf die hier nicht eingegangen werden kann

#### d) Die Xanthinurie

Xanthin und Xanthinurie wurden schon 1817 zuerst von MARCHET festgestellt Es sind außerordentlich große Parastaten Bis 1954 konnten von DENT u PHILPOT nur 25 Fälle darunter ein eigener registriert werden (ältere Literatur bei KRETSCHEMER) Gesundheitsschädigung bringt die Anomalie nicht es sei denn daß es später zu Steinbildungen kommt

Die Diagnose der Xanthinurie läßt sich papierchromatographisch stellen Zur quantitativen Bestimmung eignet sich die Mikromethode von J WILLIAMS Das Xanthin ist die Vorstufe der Harnsaure Zu dieser Umwandlung bedarf es der Xanthinoxidase In dem genauere untersuchten Falle von DENT u PHILPOT bei einem 4½-jährigen Mädchen fehlte tatsächlich Harnsaure in Blut und Urin

Zur Behandlung wird eine Alkalithapie empfohlen da im alkalischen Milieu die Löslichkeit des sonst wasserlöslichen Xanthins zunimmt

#### Literatur

##### Zusammenfassende Darstellungen (Z)

##### Die Diathesen

LICHTWITZ L Oxalurie Phosphaturie in Hdb d inn Med 2 Aufl Bd VI/1 S 965 (1976)

OETTEL H Phosphaturie Oxalurie usw Hdb d inn Med 3 Aufl VI/1 1019 (1941)

THANNHAUSER S J Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselerkrankungen S 642 München Bergmann 1949

UMBRE F Ernährungs und Stoffwechselerkrankheiten 3 Aufl Berlin u J Wien Urban & Schwarzenberg 1924

##### Oxalurie

Zusammenfassung A SCHREIER Oxalurie und Oxalose Hdb d inn Med

4 Aufl VII/2 S 874 (1955)

##### Einzeldarstellungen (1 Teil)

LEHNHARTZ E Chemische Physiologie 8 Aufl 350 Berlin und Heidelberg Springer 1948

LICHTWITZ L u THORNER Berl klin Wschr 1913 869 — LOMMEL Dtsch Arch klin Med 6: 599 (1899) — LUTHE H Z klin Med 3: 271 (1893) 3: 400 (1900)

MINIKOWSKI O Arch exper Path u Pharmacol 41 375 (1893) — MOHR u SULOZOV Dtsch Arch klin Med 70 486 (1901) — MÜLLER P B Z physiol Chem 96 149 (1910)

POHL Arch exper Path u Pharmacol 3: 413 (1896) — PROUT On the nature a treatment of stomach & renal diseases deutsch von KRUPP Leipzig 1843

RATNER M V NICOTI and W GRECK J of Biol Chem 152 119 (1944) — ROSENBERG P Berl klin Wschr 1912 1513 — PRIGWEIN H 4: Congr f innere Med Verhdl S 403 (1933)

DE SANDRO Bact oxalatigenum etc Pathologica (ital) 8 31 (1914) — SCAGLIOTTI P idem med 164 (1935) — SCHUNK E Proc Roy Soc Med 10 279 (1864) 16 140 (1873)

ZOLLINGER H U u H ROSENWUND Schweiz med Wschr 19: 1761

##### Einzeldarstellungen (2 Teil)

BATTISTINI Clin med ital N 5 6: 911 (1934) — BIRD C Lecture on the physical and pathol characters of urinary deposits (1816) — BURNS J J and others J of Biol Chem 191 501 (1951)

CANTANI Spezielle Pathologie und Therapie der Stoffwechselkrankheiten (deutsch von S. HAHN) Berlin 1850 — CARSON M. J. J of Pediatr 33 51 (1951) — CHOU L. Y. and W. L. DONOHUE Pediatr 10 600 (1952) — DAVIS J. S. and others J of Pediatr 86 323 (1954) — DOVNE (1838) zit bei E. H. MASOV Ostaluzia in A textbook of med case ed by P. L. CECIL J ed p 1008 Philadelphia and London Saunders 1948 — DUNN W. G. Amer J Dis Child 86 634 (1953)

FAUST Arch exper Path u Pharmacol 44 07 (1900) — FLASCHPUTZGER H u P. MÜLLER Z physiol Chem 261 74 (1938) — FLÖBINGER Dtsch Arch klin Med 16 499 (1879) — GAGLIO Arch exper Path u Pharmacol 33 (1938)

KLEMPERER G u TRITSCHLER Z klin Med 44 337 (1902) — KOHMANN E. F. II nutrit 18 333 (1938) — KUNZE zit bei KLEMPERER H u TRITSCHLER

#### Uraturie und Uriurie

EBSTEIN W. u. A. NICOLAIER Varchow Arch 143 337 (1896) — EBSTEIN W. Die Natur und Behandlung der Gicht Wiesbaden B. G. Teubner 1887

HIS W. Ther Gegenw 1901

LECORCHÉ Traité de la goutte Paris 1884

NOORDEN C. von Hdb der Pathol d. Stoffwechsel S. 56 Berlin Hirschwald 1908

MEISSNER Z f rat Med 31 162 (1868) — MINKOWSKI O. Arch exper Path u Pharmacol 41 375 (1939)

SCHADE H. Die physikalische Chemie in der inneren Medizin S. 353 Dresden Steinkopff 1913

#### Phosphaturie

AYER J. L. and others Amer J Physiol 151 169 (1947)

BENEDICT F. G. A Study of prolonged fasting. Carneg. Instit. Publ. Nr. 203 (1915) — BIRD Dtsch Z. Chir. 163 2 8 (1914)

ECKARDT Beitr Anat usw 4 6 8 (1869—1872)

HANDLER Ph. and others Amer J of Physiol 163 434 (1951) — HARRISON H. E. and H. C. HARRISON J. Clin Invest 20 47 (1941)

KLEMPERER G. Ther Gegenw 1905 48

LICHTWITZ L. Z physiol Chem 61 117 (1909) 14 144 (1910) 63 13 (1911) — Z. exper Path u Ther 18 271 (1913)

MINKOWSKI O. in v. LEYDENS Hdb d. Ernährung, therapie 3 0 (1903) — MORACZEWSKI v. Zbl inn Med 401 (1905)

NOORDEN C. von in KRAUSE GARRÉ Lehrbuch der Ther inneren Krankheiten 7 (1911)

RATSCHOW zit bei H. OETTEL (Z) — PHODE und ELLINGER Zbl Physiol 12 (1913)

SCHMUCKLEF Z Urol 80 388 (1936) — SCHREIER K. Phosphaturie Hdb d. inn Med 4 Aufl VII/2 S. 871 (1955) — SOETBEER Jb Kinderheilk 54 1 (1901) — SOETBEER und KRIEGER Dtsch Arch klin Med 5 3 (1901)

UMBER F. Ther Gegenw 1911 14

WENDT G. v. Scand Arch Physiol 14 260 (1905)

#### Xanthinurie

DENT C. E. and G. F. PHILBOR Xanthinuria Lancet 13 (1954)

KRETSCHMER H. I. II of Urol 88 183 (1937)

MARCEY A. A essay on the chemical history and medical treatment of calculous disorders London (1811)

WILLIAMS J. N. II of Biol Chem 184 6 7 (1950)

## 2 Allgemeines über Harnsteine und Harnsteinbildung

Die geschuldeten Sedimentbildungen im Urin Oxalurie Uraturie Phosphaturie und Xanthinurie sind in der Regel bedeutungslos und machen meist an sich keine Beschwerden. We entlich anders wird aber die Lage sobald es zur Bildung von Harnsteinen mit all ihren Folgeerscheinungen kommt. Steine sind ganz allgemein gesprochen feste in Wasser und Umgebungslöslichkeit unlösliche Massen von wechselnder Konsistenz, Größe und Zusammensetzung. Sie können in allen Ausscheidungswegen des Körpers entstehen, besonders in Harn- und Gallenwegen.

LICHTWITZ (Z) versteht unter Harnsteinen scharf begrenzte Gerüstsubstanz und meistens Kristalle von Harnbestandteilen enthaltende in den Harnwegen gebildete Konkrementmassen. Ihr Bildungsmaterial ist außer der besonders gearteten Gerüstsubstanz Calciumoxalat, Harnsäure und ihre Salze (Kalium, Natrium und Ammoniumurat), Phosphate und Carbonate der alkalischen Erden und in sehr seltenen Fällen Cystin, Xanthin, Indigo und Cholesterin.

Die Nephrolithiasis ist ein scharf umrissenes oft sehr schweres Krankheitsbild. Seine Züge sind von Art und Zusammensetzung der Steine weitgehend unabhängig. Neigung zu Stein- und Sedimentbildung decken sich keineswegs.

Die Zusammensetzung der wichtigsten Harnsteine ist aus Tab. 117 ersichtlich (nach LICHTWITZ).

In dieser Tabelle sind Oxalate nur mit 5–34,2% beteiligt. Neuere und neueste Analysen von HAMMARSTEN, BIBUS u. BOISSIER ergeben aber, daß Harnsteine zu 60–93% Oxalate enthalten, meist kombiniert mit Calcium und Phosphaten.

Den geringen Prozentsatz an Uratkernen bei den Japanern führt NAGANO wohl mit Recht auf die vegetarische Lebensweise seiner Volksgenossen zurück.

Über die Charakteristika der einzelnen Steinarten seien hier nur folgende kurze Angaben (weiteres bei NAGANO [Zusammenfassung]) gemacht.

1. Uratsteine: Von elliptischer Form mit glatter oder kleinwarziger Oberfläche, kernkörnig, Zonenbau regelmäßig mit deutlicher Radialstruktur.

2. Oxalatsteine: Von ellipsoidaler oder unregelmäßiger, manchmal spitzig ausgezogener Form, Oberfläche manchmal maulbeerartig, rau, Farbe braun, manchmal Fettglanz, Schichtung kompliziert, neben parallel-konzentrischer Struktur unregelmäßig übereinander gelagerte Schichten von dunnfaserigem trübigen Charakter.

Tabelle 118. Zusammensetzung der Harnsteine

Aut.	Zahl der Steine	Lat. und Harnsäure	Phosphat	Kernsubst. Oxalat	be teilt aus gemischt	Cystin	Freie Körper
ULTZMANN	540	441 = 80,9%	47 = 8,6%	51 = 5,7%	—	8 = 1,4%	III = 3,3%
NAGANO	485	113 = 23,3%	III = 19,4%	106 = 34,2%	79 = 16%	7 = 1,4%	96 = 5,3%
KLEINSCHMIDT	40	24 = 60,0%	8 = 9,0%	—	7 = 17,5%	1 = 2,5%	—

3. Phosphatsteine: Von ellipsoidaler und unregelmäßiger Form, glatter oder warziger Oberfläche, Konsistenz relativ weich, so daß durch Fingerdruck Zertrümmerung oder Zerfall in Schalen möglich ist. Lockerer, konzentrischer Bau der Schichten mit undeutlicher Radialstruktur.

4. Cystinsteine (vgl. die Ausführungen im Kapitel Cystinurie).

5. Carbonatsteine (sehr selten beim Menschen): von rundlicher Form, großer Härte und schmutzigweißem, oft perlmuttartigem Glanze, auf dem Durchschnitt den Oxalsteinen ähnlich.

6. Xanthinsteine (sehr selten): von zimtbrauner Farbe, glatter, mattglänzender Oberfläche und konzentrischer Schichtung.

Über die Gerüstsubstanz erhält man nur durch feinere chemische und mikroskopische Analyse Aufschluß. Sie enthält stets organ. Material, etwa 1 bis 3% N, Epithelien, Schleim, Blutkoagula, manchmal Bakterien. Die Größe der Steine schwankt zwischen Sandkorn- und Kindskopfdimension, noch kleinere Partikel werden als Nierensand oder Nierengries bezeichnet.

Die meisten Steine liegen nach unseren europäischen Erfahrungen im Nierenbecken, der Rest in Ureteren und Blase, während in Japan der Hauptteil der Steine Blasen- und Harnrohrensteine sind (428 von 451 in NAGANOS Material).

Harnsteine sind weit verbreitet, aber in den verschiedensten Gegenden der Welt ziemlich ungleichmäßig (Naheres bei HIRSCH u. EASTMAN). Beide Geschlechter sind ziemlich gleichmäßig betroffen, die rechte Niere mehr als die linke, in 11,8% beide. Der Beginn fällt gewöhnlich ins mittlere Lebensalter (3–6 Jahrzehnt).

Der Erbfaktor spielt eine sehr große Rolle, zumal wenn andere Steinbildungen, besonders Gallensteine, mit einhergehen.

Nach meinen eigenen Beobachtungen und etwa 20% der Steinkranken erblich belastet. Je umfassender die Siftingen durchgeführt werden, um so mehr steigen die Zahlen an (weiteres Material bei HART).

Die Entstehung der Harnsteine — und ähnliches gilt auch für die Gallensteine — ist ein sehr kompliziertes und noch in vieler Beziehung dunkles Kapitel der Pathogenese (neuere Zusammenfassung: TH. SCHULTHEIS (1930)) wenn auch durch ältere Arbeiten vor allem von SCHADE (Z) und LICHTWITZ (Z) welche zur Erklärung weitgehend die modernen Ergebnisse der Kolloidchemie herangezogen haben sowie neuere und neueste von B. HAUER, HALLENBRAND u. POFSNER, KOCH, BERNHARD u. a. sehr große Fortschritte erzielt wurden.

Schon HIPPOKRATES befaßte sich mit der Frage, ob der Harn seine Erreger unterschieden schon Gerüstsubstanz und Steinbildung und nahm an, daß erstere durch Schleim aus Nieren und Harnwegen entstehen.

MECKEL u. HEISBACH (1836) nahmen diese Vorstellungen wieder auf und stellten das Steingerüst als steinbildenden Katarth ganz in den Vordergrund seiner Theorie. Sekundär sollen sich dann die Harnsäure als Steinbildner auf der Gerüstsubstanz niederschlagen. Umgekehrt behauptet LITZMANN (1882) die Steinbildner als das Primäre und die Gerüstsubstanz als das Sekundäre. Nach ihm fallen durch zu hohe Konzentration der Salze die Steinbildner zuerst aus und reizen dann die Schleimhaut zu Sekret und damit zur Gerüstbildung. FRIEDT (1894) wies als erster darauf hin, daß die Harnsäure normalerweise eine eiweißartige kolloidale Substanz abgibt, welche die in höherer Konzentration im Urin enthaltenen Salze vor dem Ausfällen und damit vor der Sediment- und Steinbildung bewahrt. Bei der Steinbildung soll diese Zellkolloide vor allem aus den durch Harnsäure geschädigten und dadurch zugrunde gekommenen Zellen stammen, ausfallen und dadurch zur Gerüstsubstanz und zum Steinkeim werden.

Dieser zunächst nur für die Uratkalkkornsteinbildung postulierte Vorgang wurde dann auf die anderen Steinbildungen in den Harnwegen übertragen. MORITZ sowie ASCHOFF und seine Schule haben dem — vor allem für die Gallensteine — widersprochen und behauptet, daß es Steinbildungen auch ohne Gerüstsubstanz gäbe. KLEINSCHMIDT (Z) unterschied zwischen primärer Stein- oder Kernbildung und sekundärer Schalenbildung. Er fand hauptsächlich Harnsäurekerne, die durch pathologische Ausscheidung der Harnsäure bedingt sein sollen.

Nach den Untersuchungen von ERTSEY u. NICOLAIEV, ASCHOFF, STODOLSKY u. KUMITA u. a. (Lit. bei SUTER (Z)) lassen sich auch experimentell bei Tieren Urat- und Oxalatkonkrementbildungen erzeugen. Ja selbst im Reagenzglas kann man nach den sehr interessanten, meines Erachtens bisher zu wenig gewürdigten Untersuchungen von NAGANO (1925, Z) echte Steinbildungen produzieren und zwar aus völlig normalem Urin. Er hungerte in klarem normalen Urin, der zur Vermeidung von Zersetzung häufig gewechselt werden mußte, chemisch vollkommen indifferenten Fäden, um die dann nach Monaten beliebige große Steinanlagerungen sich bildeten. Der Faden entsprach in diesem Falle der Gerüstsubstanz.

SCHADE (Z) hatte schon vorher mit Salzpensionen in Blutplasma aus Stein erzeugt. In der Fibrinlösung und zum steinbildenden Material wurde Er sich in dem Ausfällen der Harnkolloide, die nach ihm fibrinogene Substanzen sind, die durch besondere Fermente gefällt werden und dabei irreversibel niederschlagen. Den primären Vorgang bei der Steinbildung, der dann sekundär der Kristallabscheidung der Steinbilder folgt, die weitere Schalenbildung, geht durch Apposition vor sich, deren Zusammensetzung von der jeweiligen Konzentration der konstituierenden Salze bedingt sei und daher unter Umständen wechseln könne.

L. LICHTWITZ (Z) stellte den fehlenden Kolloidschutz ganz in den Vordergrund seiner Theorie während die Konzentration der Kristalloide die fast bei jeder beliebigen Konzentration des Harns anfallen können und in ihrer Zusammensetzung wechseln nur eine sekundäre Rolle spielen sollen. Tatsächlich findet man auch in den einzelnen Schichten manchmal je nach Konzentration der einzelnen Salze und Acidität des Harns abwechselnd Urate, Oxalate und Phosphate.

Nach LICHTWITZ geht der Kolloidschutz verloren wenn das offenbar nicht sehr stabile Gleichgewicht der Schutzkolloide gestört ist. Das kann geschehen einmal durch Ausscheidung von Eiweißkörpern durch die Niere welche die normalen Kolloide zur Ausfällung bringen oder durch Veränderungen der Oberflächenspannung zwischen Harn und Harnwegen. Ist diese herabgesetzt so kommt es dadurch zu einer stärkeren Wandnetzung und einem leichteren Haftenbleiben von Kristallen an der Wand der Ureteren die dann zu Steinkernen werden können.

BENECKE u. ULTZMANN nehmen an daß die meisten Harnsauresteine auf diese letztere Weise entstehen. ASCHOFF u. KLEINSCHMIDT (Z) bezeichnen das als primäre Steinbildung im Gegensatz zur sekundären bei der pathologische Harnbestandteile wie Fibringerinnsel, Blutcoagula, größere Mengen desquamierter Schleimhautepithelien, Bakterien, Fremdkörper usw. also fremde Oberflächen den Anstoß zur Steinbildung geben. Nur im letzteren Falle zeigen die Steine Strukturen. Wie diese im einzelnen zustande kommen und warum sie für einzelne Steinarten eine charakteristische Anordnung haben ist noch weitgehend ungeklärt. Die Schalenbildung können wir zur Not noch verstehen da der Harn die primäre Kolloidfällung dauernd benetzt und auf dieser aus übersättigter Lösung ausfallende Salze zur Abscheidung bringt.

Auf einer solchen Schicht kann dann eine neue Kolloidausfällung erfolgen die ihrerseits wieder zum Kern neuer Salzablagerungen führt ein Vorgang der sich fast beliebig oft wiederholen kann und die manchmal enormen Stein-Größen mit einer großen Menge von Schichten verständlich macht. Schwieriger zu deuten ist die oft vorhandene Radialstreifung. LICHTWITZ (Z) führte sie auf das Durchdringen der Schichten mit dem kristallisierenden Steinbildner zurück. Diese Annahme macht es aber schwer verständlich warum nicht jede Schicht ihre eigene radiale Anordnung hat sondern die Zeichnung geradlinig durch den ganzen Stein geht. Offen bleiben muß vorläufig auch noch die Frage an welcher Stelle des Mechanismus der Steingenese der Erbfaktor zur Auswirkung kommt.

Das Wachstum der Steine kann ziemlich rasch vor sich gehen wovon man sich durch periodische Röntgenaufnahmen überzeugen kann. Natürlich brauchen sehr große Steine auch lange Entwicklungszeiten die sich als Minimalwerte z. B. für Uratsteine annähernd berechnen lassen.

In die Pathogenese der Harnsteinbildung brachten Versuche mit vitaminloser Kost bei Tieren einen neuen Gesichtspunkt. OSBORNE u. MENDEL, LEEBMAN, GASPARYAN u. OWTSCHININIKON (Lit. bei SUTER Z<sub>1</sub> S. 1970) fanden bei Ratten die Vitamin A frei ernährt wurden in 10–20% der Fälle als Zufallsbefund Steine in Niere und Blase die aus phosphorsaurem und oxalsaurem Kalk bestanden. Diese alten Angaben konnte neuerdings (1956) K. BERNHARD in seinen ausgedehnten Pattenversuchen nicht bestätigen ebenso wenig neuere von HIGGINS der bei Patten mit 250 tägiger Vitamin A Mangelkost in 95% der Fälle Harnsteine und in 42% Nierensteine fand. Die Frage muß also vorläufig offen bleiben. Tatsächlich ist es schwer möglich den Mechanismus der Steinbildung in diesen Fällen befriedigend klarzulegen. Ob diese Versuche für die Pathogenese der menschlichen Harnsteine irgend eine Bedeutung haben scheint mir fraglich da die Tierexperimente unter Bedingungen angestellt wurden wie sie beim Menschen wohl nur selten oder nie gegeben sind.

Immerhin scheint es sicher daß in Ländern mit sehr Vitamin A armer Ernährung wie z. B. in China Nieren und Blasensteine selbst bei jungen Menschen relativ häufig sind (vgl. STEFF KUHNAU SCHPODER). Es wird das wie bei Tieren auf die große Neigung dieser Kr.-n zu Epithelabschilferungen und Verhornungserscheinungen der harnableitenden Wege zurückgeführt. Von amerikanischer Seite ist sogar auf Grund von Pontgenuntersuchungen behauptet worden daß Zufuhr großer Mengen von Vitamin A die einsteine zur Verkleinerung bringen kann.

Neuerdings ist von verschiedenen Seiten auch dem vegetativen Nervensystem bei der Entstehung der Harnsteine eine besondere Bedeutung zugeschrieben worden. BOSHAMER sprach von einer erhöhten Erregbarkeit des autonomen Systems infolge des höheren Lebensstempes. Nach HILLENBRAND u. ROESNER sowie KOCH soll es teils durch Reizung vegetativer Zentren teils durch allergische Vorgänge zu krisenhaften Durchblutungsstörungen in der Niere kommen die zu einer vermehrten Ausscheidung von Eiweißkolloiden in die BAUMANNsche Kapsel mit Bildung von Kolloidkörperchen führen sollen aus denen sich Sphärolithen und schließlich Mikrolithen bilden. Es braucht wohl nicht betont zu werden daß es sich bei diesen Vorstellungen vorläufig nur um Arbeitshypothesen handelt die erst genügend experimentell oder pathologisch anatomisch getutzt werden müssen.

Sicher spielt wie vor allem E. SHORR u. A. C. CARTER betont haben eine Dyskolloidie besonders bei der wiederholten Harnsteinbildung eine große Rolle dafür sprechen vor allem neueste Untersuchungen von A. J. BUTT u. Mitarb.

Sie fanden zufällig daß ein t. über sedimentäres Harn durch Zusatz des Fermentes Hyaluronidase geklärt werden kann und daß Injektionen dieses Fermentes bei Steinranken nicht nur die Bildung neuer Kristalle in den Harnwegen zu verhindern sondern bereits schon vorhandene aufzulösen vermögen. Die amerikanischen Autoren haben auf diesen Beobachtungen eine Hyaluronidasetherapie der Steine aufgebaut und mit dieser Schutzbehandlung in 19 von 24 Patienten die immer wieder neue Nierensteine bekamen gute Erfolge erzielt. W. GEINITZ gibt neuerdings an daß Patten die auf Steinkost gesetzt waren nach Verfütterung von dem Terpenpräparat Powatin der Firma Rowa Wagner in Köln Nippes in 36% der Fälle völlig in weiteren 16% fast völlig (nur ein oder ganz wenig Steine) steinfrei blieben.

Auf die Klinik und Therapie der Nephrolithiasis soll hier nicht eingegangen werden. Es sei diesbezüglich auf die entsprechenden Kapitel der Hand- und Lehrbücher der Urologie (vgl. z. B. VOELCKER u. WILDBOLZ (Z)) und der inneren Medizin (vor allem SUTER (Z)) verwiesen.

### 3 Die Calcinosos

Zuden Sediment bzw. Stein diathesen im weiteren Sinne gehört auch die Calcinosos.

Es handelt sich dabei um Kalkablagerungen außerhalb der Harnwege vor allem im Unterhautzellgewebe und in der Nachbarschaft der Gelenke. Kalk ist der Totengräber der sich fast überall da einstellt wo lebendiges Körpergewebe zugrunde geht ohne daß es zu schweren Abscedierungen kommt. Schulbeispiele sind die tuberkulösen Erkrankungen vor allem der Drüsen, die Arteriosklerose und die Phlebolithen und manche Tumoren (Osteome, verkalkte Lipome, Fibrome, Epithelome und Cysten). Über das Zustandekommen im einzelnen wissen wir noch wenig, sicher spielt hier aber die schwere Löslichkeit der Kalksalze ebenso wie in den Harnwegen eine große Rolle.

Von einer echten Calcinosos spricht man aber in der Regel nur dann wenn es sich nicht um die genannten typischen Kalkablagerungsstätten und Ursachen handelt sondern um ortsfremde Niederschläge in Bindegewebe, Sehnen und Gelenkkapseln. Der Kalk ist dabei stets an Phosphor und Kohlensäure gebunden ( $\text{CaO}$ ,  $\text{P}_2\text{O}_5$ ,  $\text{CO}_2$ ) und zwar im gleichen Verhältnis wie in Knochen und Nekrosen, so daß es sich

wahrscheinlich um die gleiche chemische Substanz handelt. Die Calcinose tritt in 2 Formen auf: 1. *circumscripta* und 2. *universalis*. Die zweite Form erscheint oberflächlich gesehen als eine Steigerung der ersteren, ist aber genetisch vielleicht doch eine Sonderform.

Bei der *Calcinosis circumscripta* ist die Kalkablagerung auf einen oder wenige Knoten in einem kleinen Körperabschnitte etwa einen Finger beschränkt. TEISSIER u. WEBER scheinen zuerst das Krankheitsbild gesehen zu haben (Lit. bei VERSÉ). Die ersten genaueren Beobachtungen rühren von französischen Klinikern her (LEON u. DUFOUR MILIAN (1899), PROYCHET (1900) u. a. [Lit. bei ACHARD (Z)]). Sie betrafen multiple Kalkablagerungen im Unterhautzellgewebe, meist wurden sie als Sonderform der Neurofibromatose von PECKLINHAUSEN angesehen, oft bestanden Kombinationen mit Sklerodermie, seltener mit PANNAUTSCHER Krankheit. In Deutschland scheint MAGNUS LEVI zuerst auf letztere aufmerksam gemacht zu haben. Von weiteren deutschen Autoren seien genannt KRAUSE u. TREIPE, VON GAZA u. MARCHAND. OEHME, VERSÉ. Pathologisch-anatomisch ist die Krankheit vor allem von VERSÉ u. M. B. SCHMIDT studiert worden.

In manchen Fällen entstehen nach Aussehen und Anordnung in der Nähe der Gelenke besonders der Finger und Zehen Bilder, die an echte Tophi erinnern und daher von M. B. SCHMIDT sehr zutreffend als Kalkgicht bezeichnet worden sind. Sie können auch ulcieren und krumel entleeren. Beziehungen zur echten Gicht liegen dabei höchstens nur insofern vor, als Harnsäure und Kalk die gleichen Gewebe für die Ablagerung bevorzugen. Genetisch sind es selbstverständlich völlig getrennte Veränderungen. Aus späteren Jahren stammen kasuistische Mitteilungen von ROSENOW, HEINRICHSEN u. B. LEVI (Lit. bei B. LEVI).

Ist schon die *Calcinosis circumscripta* in ausgeprägter Form ein relativ seltenes Leiden, so gilt das erst recht von der *Calcinosis universalis*. LEBEL, PANDLOV u. MADSEN (Z) konnten in der Weltliteratur von 1877—1947 nur 80 Fälle auffinden. MORAN gibt 100 an. Außer den landnavigischen Fällen kommen aus den letzten Jahren noch etwa 11 weitere von MORAN (Z) (2 Fälle), MEDVEI, PETERS u. Mitarb., VOGT und 1 von PENNER, der gelegentlich besprochen werden muß, hinzu. In der Regel sind kleine, sonst gesunde Kinder und Jugendliche betroffen. In den meisten Fällen liegt eine erbliche Belastung vor.

In dem Falle von REYNER handelte es sich um einen 34-jährigen Mann, der von 1915—1938 am ganzen Körper fortlaufend eigenartige abscedartige Bildungen aufwies, aus denen sich nach Eröffnung krumelig breiige, trockene Massen entleerten. Seit 1940 diffuse teigige Schwellung an Gesicht, Thorax und Beinen. Die Probeexcision ergab Nekrosen mit Kalkablagerungen im Bindegewebe und Fettgewebe. In der Muskulatur fanden sich geringe chronische Entzündungen sowie Nekrosen. Der Blutkalkgehalt erwies sich als normal. Die Ätiologie ließ sich nicht klären.

Auch bei der *Calcinosis universalis* handelt es sich lediglich um Ablagerungen im kollagenen Gewebe, aber bei dessen großer Verbreitung im Körper können schwere Organbeeinträchtigungen entstehen. Auch Muskelerkrankungen sind beschrieben (PENNER). Bevorzugt bleibt auch hier die Haut und die Nachbarschaft der Gelenke. Bei reichlicher Anhaufung der Ablagerungen ist die Ernährung der Haut schwer gestört, es kommt zu Geschwurbildungen und Entleerung krumeliger Kalkmassen.

Einen sehr charakteristischen Fall aus der SCHLOSSMANN'schen u. THANNHAUSER'schen Klinik hat FRIEDLANDER beschrieben und hinsichtlich eines Stoffwechsels untersucht.

Die ausgedehnten sekundären Entzündungen und Abscedierungen bedingen natürlich erhebliche Gefahren, zumal für den wachenden Organismus.

Das Wesen dieser ebenso merkwürdigen wie seltenen Erkrankung ist noch völlig ungeklärt. Die eindrucksvollen Ablagerungen legen den Gedanken einer primären Kalkstoffwechselstörung nahe, und manche Autoren, vor allem VERSÉ,

haben dieser Hypothese auch die Wert zugesetzt. Aber sicher faßbar im Stoffwechselversuch war eine solche Störung jedenfalls in dem sehr genau untersuchten Falle von FRIEDLANDER nicht. Auch manche Autoren behaupten allerdings daß manchmal geringe Retentionen von Calcium vorliegen (CANTOROW u. POTTSSTEIN u. ihre Mitarb.). Der Calciumgehalt des Blutes ist normal (JENNER) ebenso Phosphor und Phosphatasegehalt (CANTOROW). Daß das kollagene Gewebe dieser Kranken in vermehrtem Maße die Forderung der Kalkretention und Niederschlagsbildung hat, kann natürlich nicht bestätigt werden. Ob das im Gesamtalkali und Inosphorgehalt des Organismus zum Ausdruck kommt, bleibt eine offene Frage. Nach den Untersuchungen VETTERs scheint der Kalk einlagerung stets eine Gewebeschädigung vorauszugehen. Mit Recht nimmt daher VETTER eine primäre Systemerkrankung des Bindegewebsapparates an. Bei den Kalkablagerungen der Calcinosis universalis wurde es sich dann im Prinzip, wenn auch in wesentlich gesteigertem Maße, um die gleichen Vorgänge wie bei den gewöhnlichen Verkalkungsprozessen an Drüsen, Gefäßen, Tumoren usw. handeln.

Unklar bleibt bei VETTERs Theorie die Ursache der Bindegewebschädigung. Eine Note hat sich dafür nicht finden lassen. Natürlich besteht bei dem sehr frühzeitigen Auftreten der Krankheit die Möglichkeit, daß die Kranken von Geburt an ein minderwertiges Bindegewebe besitzen.

Vor allem wäre dann daran zu denken, wenn eine erbliche Belastung für die Krankheit sich nachweisen ließe.

THANNHAUSER (2) denkt vor allem wegen der oft allerdings nicht immer gleichzeitig vorhandenen Sklerodermie und kleine Störungen besonders von Seiten der Schilddrüse. Aber nachgewiesen sind wir bisher noch nie, und selbst bei der Sklerodermie sind sie vorläufig noch problematisch. Das gleiche gilt auch für die seltenere gleichzeitige PARADOXE Erkrankung.

Eine sehr merkwürdige außerordentlich seltene Sonderform der Calcinosis universalis ist die Kombination mit Lipoidose, die *Lipoid Calcinosis* oder *Lipoid Kalklicht* (Lipocalcinogranulomatosis). FLUTSCHLANDER hat dieser Kombinationskrankheit auf Grund eines eigenen sehr ausführlichen Sektionsbefundes (1947) eine eingehende Studie gewidmet (hier auch die ältere Literatur). Die anatomische Diagnose seines Falles lautete: Lipocalcinogranulomatose zahlreicher Schleimbeutel, Otitis fibrosa generalisata besonders des Schädeldaches, Verkalkungen ohne Lipogranulombildung fanden sich in Nieren, Ovarien, Mamma, Kehlkopfknorpel und an zahlreichen anderen Stellen. Ein Epithelkörperchen war hypertrophisch und verkalkt. Beide Nebennierenrinden waren hypertrophisch. Todesursache war eine akute Pancreatitis und Schrumpfleiere mit Uraemie. Die Kalkablagerungen bestanden wie gewöhnlich aus kohlensaurem und phosphorsaurem Kalk. Die Lipoidgranulomatosen Herde enthielten viel Cholesterin. Auch im Blute waren die Cholesterinester stark vermehrt (300 mg % Ester, 84 mg % freies Cholesterin). Die wichtige Frage nach den zeitlichen Zusammenhängen zwischen Calcinose und Lipoidose wurde in dem Sinne beantwortet, daß die erstere wahrscheinlich der Primärvorgang ist und daß erst sekundär sich die Granulome entwickelten, welche die Aufgabe haben, die Zerfallsprodukte des dystrophisch verkalkten Gewebes zu beseitigen. Bemerkenswert war, daß der Kalk nicht im normalen Gewebe lag und daß im Gegensatz zu der unkomplizierten Calcinose beim Menschen die Verkalkung nicht im Bindegewebe der Muskulatur sondern im Parenchym begann. Hier fanden sich an einzelnen Stellen auch lipoidgranulomatöse Herde, die größere Tumoren bildeten und zentral zerfielen. FLUTSCHLANDER nimmt eine primäre Stoffwechselstörung an und vermutet, daß die schließlich zum Tode führende Nierenschrumpfung ebenso wie die Calcinose nicht Ursache sondern ein Symptom der osteodystrophischen Kalkablagerung



## Über Sediment und steinbildende Diathesen

Die Frage ob die hypertrophische Parathyreoiden in dem sehr komplizierten Krankheitsbilde eine Rolle spielt oder ob andere Faktoren die Calcinose ausgelöst haben wurde offen gelassen. Die Patsel welche schon die unkomplizierte Calcinose aufgibt vervielfachen sich erst recht bei der Lipocalcinogranulomatose die allergrößte Rarität ist.

Eine Therapie in leichten Fällen von Calcinosis ist überflüssig. Sollten Tophi durch Druck auf benachbarte sensible Nerven Schmerzen machen so müssen sie operativ entfernt werden. Bei Calcinosis ist eine kalkarme Kost anzuraten aber sie kommt meist zu spät und vermag nicht einmal sicher die Bildung von neuen Konkrementen zu verhindern. Der Kalkspiegel des Blutes läßt sich nicht auf 0 herabdrücken und sobald Kalk kreist bemächtigt sich seiner das kalkgierige Bindegewebe.

Zur Mobilisierung des Calciums im Gewebe ist eine ketogene Diät mit Ammoniumchlorid Gelamon saurem Natriumphosphat und Nebenschilddrüsenhormon versucht worden.

Klare Erfolge wurden damit aber nicht erzielt.

## Literatur

## Allgemeines über Harnsteine und Harnsteinbildung

- KLEINSCHMIDT O Die Harnsteine Berlin 1911  
 LICHTWITZ L Prinzipien der Konkrementbildung in Hdb der norm u pathol Physio 4 592 (1929) — Hdb d inn Med 2 Aufl 6/1975 (1936) — LICHTWITZ L u K G STERN Grundlagen der Konkrementbildung Kolloidlehre Dresden Steinkopff 1939  
 NAGAO F Atlas der Harnsteine Leipzig — Wien 1933  
 SUTER F Die ein und beidseitig auftretenden Nierenerkrankungen (sogenannte chirurgische Nierenaffectationen) in Hdb d inn Mediz 4 Aufl Bd IV (1931) — SCHRADE H Konkemente Kolloidbeihfte 46 J 9—12 (1937) — SCHULTREIS Th Sonderheft d Ges f Urol Verh S 86 (1949) Z Urol (1930)  
 THANNHAUSER S J Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten S 653 München Bergmann 1929  
 UMBER F Ernährung und Stoffwechselkrankheiten 3 Aufl Berlin Wien Urban & Schwarzenberg 1929  
 VOLCKER F u H WILDBOLZ Hdb der Urologie IV/1 Berlin Springer 1927

## Einzelarbeiten

- ASCHOFF L Frg Pathol 561 (1904)  
 BEYERCKE zit bei W EBSTEIN (Z) — BERNHARD A Dtsch med J 1906 433 — BIBBUS B Wiener Beitr z Urologie 3 (1943) — BOESSIER J Ann biol chim 10 5.3 (1905) — BOSLMANER K Med Welt 1941 1277 — BUTT A J and others J Amer Med Assoc 10 1096 (1902) — BUTT A J and others New Engl J Med 246 604 (1952) — BUTT A J and others Science (Lancaster Pa) 110 308 (1952) — BUTT A J and others J of Urol 6 450 (1952)  
 EBSTEIN W Die Natur und Behandlung der Harnsteine Wiebaden Bergmann 1884  
 GEIVITZ W Munch med Wschr 1906 895  
 HAMMARSTEN G Calciumoxalat als Steinbildner in den Harnwegen Lund 1933 — HANZART E Erbpäthologie des Stoffwechsels in Hdb d Erbpäthol Bd IV/2 (1940) — HIGGINS C C J Amer Med Assoc 104 1296 (1930) — HILLENBRAND H J u J POZNER Z Urol 609 (1900) — HIRSCH A Hdb d historisch geographischen Pathologie 3 Stuttgart 1886  
 KOCH F E Z Urol Sonderheft 110 (1900) — KOCH F E Med Welt 1901 8 6  
 LICHTWITZ L Die Bildung der Harn und Gallensteine Berlin Springer 1914  
 MECKEL VON HEUBACH Mikrogeologie Berlin 1856 — MORTIZ F Verh d 14 D Congr inn Med (1896)  
 SHORR E and A C CARTER J Amer Med Assoc 144 1549 (1940) — STEFF W J Verh d 14 D Congr inn Med (1896)  
 KUHN H u SCHRODER Die Vitamine und ihre klinische Anwendung 6 Aufl 30 Stuttgart Enke 1944  
 ULTMANN Die Harnkonkretionen Wien 1882

*Die Calcinosi**Zusammenfassende Darstellungen*

- ACHARD CH. Troubles des échanges nutritifs. Som. 1 41<sup>e</sup> Paris Masson 1936  
 CANTOROW A. Calcinoses in Diseases of metabolism. ed by G. H. DUNCAN<sup>2</sup> ed p 74-9  
 Philadelphia and London Saunders 1941  
 LEBEL PA. BLO and MADON Calcinoses. Acta med scand (Stockh) 1 33 (1941)  
 MORAN E. T. Calcinoses. Review of literature and report of cases. South Med J 40  
 801 (1941)  
 THANNHAUSER S. J. Kalksicht und Calcinoses universalis. Lehrbuch des Stoffwechsels  
 und der Stoffwechselkrankheiten S 603 München Bergmann 1939

*Einzelarbeiten*

- CANTOROW A. H. L. DYEVAFT and E. L. HOUSEL. Endocrinology (Springfield Ill)<sup>2</sup>  
 13 (1938)  
 FRIEDLÄNDER J. Dtsch Arch klin Med 168 10 (1930)  
 GAZAV u. MARCHAND. Münch med Wschr 1910 10<sup>o</sup>  
 HEYRICHESEN zt be B LEVY  
 KRAUSL u. TREPPE zt be S. J. THANNHAUSER (Z)  
 LEWY B. Med Klin 1930 6  
 MACFUS LEVY A. Münch med Wschr 1911 68. MEDVEY V. C. Lancet 1941 03 —  
 MILAN Thèse de Paris (1899)  
 OEHME C. Dtsch Arch klin Med 106 256 (1911)  
 PETERS J. H. I. H. HOR and L. GREENMAN. Ann Int Med 138 (1900) — PROFICHER  
 Thèse de Paris (1900)  
 REXNER W. Ärztl Wschr 1949 14. POSENOW zt be B LEVY — ROTHSTEIN  
 J. L. and S. WELT. Amer J D Childr 363 (1936)  
 SCHMIDT M. B. Dtsch med Wschr 1913 9  
 TEUTSCHLAE DFR U. Ziegler Be tr 110 40 (1949)  
 VERSE Ziegler Be tr 103 1 (1911) VORT 4 Fortschr Röntgenstr 1 99 (1940)

*Nachtrag der Literatur von Seite 60. — 6.*

Spezielle Pathologie des Stoffwechsels beim menschlichen Diabetes

*Zusammenfassende Darstellung (Z<sub>II</sub>)*

- DU BOIS E. F. Basal metabolism in health and disease 3. Aufl. Philadelphia Lea  
 Feb 1919 6  
 GRAY E. Pathologische Physiologie des Gesamtstoff- und Kraftwechsels bei der Er-  
 nährung des Menschen München J. F. Bergmann 1933  
 JOSLYN E. W. The metabolism of diabetes. Carnage Instr Publ 19 3 303  
 LEDEBUR J. Frh. Das Pankreas. In OPPFHEIMERS Handbuch der Biochemie  
 2 4 ff. Erg. Bd 3 5. J. 1936. LUSK G. The elements of science of nutrition 4. Aufl.  
 Philadelphia u. London W. B. Saunders Company 1938  
 MACLEOD. Kohlenhydrate Stoffwechsel und Inulin Berlin Springer 1937. Der Brennstoff  
 des Lebens. Erg. Physiol 3 403 (1930)  
 SOKOLIN and LEVINE. Carbohydrate metabolism. Chicago Univ. of Chicago Press 1946 (Z)  
 TROPP C. Pathophysiologie des menschlichen Diabetes. In E. C. RAPE u. C. TROPP. Der  
 Diabetes mellitus. Handbuch 3. Aufl. Bd VI S 46 1944  
 Ferner sei auf S. 601 aufgeführten monographischen Darstellungen (Z<sub>1</sub>) des Gesamt-  
 gebietes verwiesen.

*Einzelarbeiten**Der Gesamtmetabol.*

- ALLEN STILL A. and FITZ. Total dietary restriction in the treatment of diabetes. Monogr  
 Rockefeller Inst 1919 No 11  
 BEBECOT F. G. and F. P. JOSLYN. Metabolism in diabetes. Carnage Instr Publ 13  
 (1910) 1 6 (1911)  
 JÄNDERLEN E. Arch exper Path u. Pharmacol 129 20 (1940)  
 FALTA W. P. GROTE u. P. STAPFELMAYR. Hofm Be tr 10 199 (1907) — FISHER P. and  
 J. KLEINERMAN. Total oxygen consumption and metabolic rate of patients in diabetes  
 mellitus. J Clin Invest 31 1 6 (1932)

GEISSLER W Bedeutung des Gaswechsels für die Beurteilung leichter und mittelschwerer Diabetiker *Dtsch Z Verdau u Stoffw* 12 224 (1932) — GERHART A. S. DUBOIS and LEVY Arch Int Med 19 908 (1917) — GRAFE E u H SALOMON Über den Einfluß der Muskelarbeit auf die Intensität der Zuckerverbrennung beim Diabetiker *Dtsch Arch klin Med* 119 369 (1922)

HÉDON L Arch internat Physiol 29 175 (1921)

KNICK B Zuckerelimination bei Diabetikern mit hoher Nierenschwelle (Gaswechsel) — Untersuchungen bei *diabosum chem Diabete mellitus* *Ärztl Forsch* 4 211 (1930)

PETTEROFFER M u C VOLT Stoffwechseluntersuchungen bei Diabetes mellitus *Z Biol* 3 390 (1867)

RICHARDSON and LEVINE J of Biol Chem 66 161 (1923) — RICHARDSON and MASOV J of Biol Chem 27 591 (1923)

#### Der Euckenfluß

BAILEY C C The alloxan diabetes in The treatment of diabetes mellitus von JO LEE u Mitarb 8 Aufl (L) S 178 1946

FÄDEPLEN E Arch exper Path u Pharmacol 139 20 (1929)

FALTA W R GROTE u R STRAßEL Hofm Beitr 10 199 (1907)

GALLIX and DUBOIS J Amer Med Assoc 66 1532 (1916)

LAUTER O u JFJKE Über den Eiweiß-stoffwechsel bei verschiedenen Krankheiten *Dtsch Arch klin Med* 146 323 (1923)

MOHNKE G u H RICHTER *Z klin Med* 121 467 (1924) — MYERS D Phil Wochr 19 85

PICHARDSON and LEVINE J of Biol Chem 66 161 (1923) — PICHARDSON and MASOV J of Biol Chem 27 597 (1923)

#### Das Verhalten des Kohlenhydratstoffwechsels

APPEL W Zur Kritik der Funktionsprüfungen *Dtsch Arch klin Med* 196 710 (1930)

BERNSTEIN BOLOFFIO u WESTERBATA *Z klin Med* 66 378 (1908) — BRAY C. H. and N. H. TAYLOR The physiological basis of medical practice S 411 Baltimore Williams Wilkins Company 1943

BROSIUSSEN Über Adrenalinhyperglykämie *Dtsch Arch klin Med* 139 209 (1921) — FLEISCHER M Arch exper Path u Pharmacol 8 23 (1920) — BURGER M u KRAMER *klin Wochr* 1923 743

CAMPBELL OGG and HASAINE Arch Int Med 20 952 (1921) — CUP CHENY H Zur vergleichenden Physiologie und Pathophysiologie der Sekklimafaktoren *Dtsch med. Rd. ch* 8 Nr 25 (1949)

DISSEY zit bei GRAFE TROFF Der Diabetes mellitus *Dtsch Handb. ch* 3 Aufl Bd VI 43

— Inaug. Diss Würzburg 1943 — DYE and CURDSEY Amer J Physiol 127 45 (1930)

EXTON and ROSE Amer J Clin Path 4 331 (1931)

FABER K u I. VOROSAD *Acta med scand.* (Stockh) 54 269 (1921) — FRANK E u NOTHMANN *Wochr med Wochr* 1920 1433 — FREY E u J. FREY Die Funktionen der

gesunden und kranken Niere *Berlin-Göttingen-Heidelberg Springer* 1930

GABRE E *Biochem Z* 157 27 (1927) — GRAFE E u CH. C. L. WOLF Beiträ zur Pathologie und Therapie der schwersten Diabetesfälle *Dtsch Arch klin Med* 109 200 (1921)

— GRAFF F u H SALOMON Über den Einfluß der Muskelarbeit auf die Intensität der Zuckerverbrennung beim Diabetiker *Dtsch Arch klin Med* 159 369 (1927) — GRAFF E u

BONGERSMEY Über das Verhalten des wahren Blutzuckers bei Gesunden und Kranken *Dtsch Arch klin Med* 14 294 (1924) — GRAFF F u F MEYTHALER Beiträ zur Kenntnis

der Regulation der Insulinproduktion *Arch exper Path u Pharmacol* 12 181 (1927)

— GRAY Arch Int Med 31 241 (1923)

HAYMAN and HIRSCHMAN *Bull Hopkins Hosp* 30 306 (1919) — HIRSCHMAN *Lancet* 1936 127 — HOFSCHE *klin Wochr* 1931 13 — HOFMEYER F *Z physiol Chem* 1 101 (1877)

IDE TH *Z exper Med* 24 166 (1921)

KLOTZBLICKER *Wochr* 4 321 (1944)

LANGNER JR P. H. M. J. ROMANSKI and E. D. POSEY The fallacy of the Exton-Posey glucose tolerance test *Amer J Med Sci* 146 468 (1944) — LAWRENCE P. W. *Brit Med J* 1934 377

— LINE R P A study of the effect of repeated intraperitoneal injections of glucose in pigs *Amer J Vet Res* 14 150 (1933) — P. F. DIABETES 3 10 (1934) — LUKENS F. D.

H. and F. C. DONAH *Endocrinology* 20 112 (1942) — LUKENS DONAH and WOLLOTT *Endocrinology* 32 415 (1943)

MALMROS H *Acta scand Suppl.* (1923) — MARPLE and SMITH *J Amer Med Assoc* 106 24 (1930) — MARCKS H. I. and I. A. LUTCH *J of Endocrin* 1 40 (1933) — MASOV and TURNER *Amer J Dis Child* 50 359 (1933) — MATTHEWS M. W. T. L. MAGATH and

- J BERKSON J Amer Med Assoc 113 1531 (1939) MENDEL B and P L HOOGLAND Pathol determination of blood sugar by rapid method Lancet 1940 10 — MORVINE G Über den STAUB TRAUGOTTschen Versuch Zinn Med 409 (1947) — MOSENTHAL Quart Bull Northwest Univ Med School 70 93 (1946)
- NEDVED N u H VETTER Ein Fall von Coma diabeticum mit extrem hohem Blutzuckerwerten Wien klin Wochr 1940 8 NIKLSKY L On the mechanism of glycosuria I Acta med scand (Stockh) 130 19 (1949)
- POLLAK Arch exper Path u Pharmacol 61 149 (1909) — IUTTER A Die Drüsen der Harnbereitung Berlin Springer 1936
- PADOSLA V Wien Arch inn Med 8 395 (1941)
- SCHREIER K De angeborenen Stoffwechselanomalien des Menschen Klin Wochr 1943 47 — SEELEN Zbl med Wiss 1944 6 — SOKIN S Amer J Physiol 113 194 114 110 (1933) — SOKIN S u d LEVINE Amer J Physiol 10 (1937) Zusammenfassung in Physiol 10 1 (1941) — STAUB H Biochem Z 118 93 (1911) — D Kussnerts Vortrag zum Thema Diabetes Verh Ges Verdauung u Stoffwkrk Wien 1937 — STEFF W Über einen den Blutzucker betreffenden Fragen in Lichte neuerer Forschungsergebnisse Erg Physiol 10 108 (1937) — STRAUSS H Dtsch med Wochr 1901 Nr 44 45
- TRAHAMMER O u W GRESSEL Zur Frage von Witterungseinflüssen auf den Diabetes mellitus Wien klin Wochr 1919 74 — FRACOTT Klin Wochr 19 89 — FROPP C u W STOLZ Polarographische Untersuchungen Z phys Chem 2 80 (1941)

*Der Fettstoffwechsel und die Adipositas Pathophysiologie des Coma diabeticum*

- BORG Biochemistry of the fatty acids New York Penk 1943 — BORD J of Biol Chem 101 373 (1933) — BURGER M Einführung in die pathologische Physiologie 4 Aufl Stuttgart Georg Thieme 1933
- CRASSOUSIS W Beiträge zur Pathophysiologie des Fettstoffwechsels bei der Fettsucht Dtsch Verdauungskrk 3 91 (1941) — CULLEN and JONAS J of Biol Chem 5 541 (1913)
- DODDS and ROBERTSON Lancet 1930 641
- ENDRESS Dtsch Arch klin Med 146 51 (1915)
- FENZ Klin Wochr 1936 46 — FISHER M The role of the ketone bodies in the etiology of diabetic coma Amer Med Soc 384 (1941) — FRIEDL u MARCHETTI Berl klin Wochr 1909 1844
- HALDANE and PRIESTLEY J of Physiol 30 (1906) — HALDANE and POULTON J of Physiol 87 330 (1908) — HARPOUR u FRISEY Z exper Med 41 768 (1915) — HASSEL BALCH Biochem Z 46 403 (1917)
- KLEINERER Dtsch med Wochr 1910 33 — KLEINERER Klin Wochr 1910 144
- LAUBERSON Klin Wochr 1913 1187 — LICHTITZ L Klin Chem u Aufl Berl klin Springer 1930
- MAGNUS LEVY Z klin Med 83 190; 1916 (1906) — MEDAK u PRIBRAM zit nach BURGER (Z)
- PFLUGER E zit bei POSENFELD — POULSON zit des on the ketosis in diabetes mellitus Copenhagen Steno Memorial Hospital 1941
- POSENFELD G Klin Wochr 1911 46 601 (1911)
- SCHMIDT KENBECHER A Z klin Med 134 3 (1938) — SLYKE D u J of Biol Chem 6 490 (1919) — STERRY J of Biol Chem 117 371 (1937) — STEINBOCK Versuch zur Behandlung der diabetischen Ketonämie Klin Wochr 1943 633 — STEITEN W DE and G E LOVER J of Biol Chem 150 31 37 (1944)
- THANNHAUSEN S J Klinische und experimentelle Untersuchungen Ärztl Forsch 3 35 (1948) — L P DOSSE Diseases of the cellular liquid metabolism 2 Aufl New York Oxford University Press 1950 — FROPP C Pathophysiologie des menschlichen Diabetes Dtsch Handbuch 3 Aufl Bd IV S 46 1944
- ULLMANN U M d Welt Nr 3 (1938)
- ZELLER Arch f Physiol 1914 13

## Anhang

Voraussetztabelle für die Berechnung des normalen Grundumsatzes des Menschen nach HARRIS und BENEDICT, Carnegie Institution Washington Publ. 2, 123 ff. (1919). Abgedruckt bei E. GRÄFF, Die pathologische Physiologie des Gesamtstoff- und Kraftwechsels bei der Ernährung, des Menschen S. 816 ff. München J. F. Bergmann (1937).

## Erläuterungen

Die Tabellen gelten für den Grundumsatz bei Erwachsenen im Alter von 21—40 Jahren mit Gewichten von 25—124 kg und Körperlängen von 151—200 cm. Die Tabellen I und II geben die Daten für Männer, die Tabellen III und IV diejenigen für Frauen.

Bei bekanntem Geschlecht, Alter, Körpergewicht und Länge geschieht die Berechnung der durchschnittlichen normalen Calorienproduktion in der Weise, daß die dem Körpergewicht entsprechende Zahl (vgl. Tabelle I für Männer, Tabelle II für Frauen) jeweils addiert wird zu dem Faktor für Alter und Körperlänge (Tabelle III für Männer, Tabelle IV für Frauen).

Tabelle I

Voraussetztabelle für den normalen Grundumsatz des Mannes  
Faktor für das Körpergewicht

kg	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09
20	410	411	412	413	414	415	416	417	418	419
21	421	422	423	424	425	426	427	428	429	430
22	432	433	434	435	436	437	438	439	440	441
23	443	444	445	446	447	448	449	450	451	452
24	454	455	456	457	458	459	460	461	462	463
25	465	466	467	468	469	470	471	472	473	474
26	476	477	478	479	480	481	482	483	484	485
27	487	488	489	490	491	492	493	494	495	496
28	498	499	500	501	502	503	504	505	506	507
29	509	510	511	512	513	514	515	516	517	518
30	520	521	522	523	524	525	526	527	528	529
31	531	532	533	534	535	536	537	538	539	540
32	542	543	544	545	546	547	548	549	550	551
33	553	554	555	556	557	558	559	560	561	562
34	564	565	566	567	568	569	570	571	572	573
35	575	576	577	578	579	580	581	582	583	584
36	586	587	588	589	590	591	592	593	594	595
37	597	598	599	600	601	602	603	604	605	606
38	608	609	610	611	612	613	614	615	616	617
39	619	620	621	622	623	624	625	626	627	628
40	630	631	632	633	634	635	636	637	638	639
41	641	642	643	644	645	646	647	648	649	650
42	652	653	654	655	656	657	658	659	660	661
43	663	664	665	666	667	668	669	670	671	672
44	674	675	676	677	678	679	680	681	682	683
45	685	686	687	688	689	690	691	692	693	694
46	696	697	698	699	700	701	702	703	704	705
47	707	708	709	710	711	712	713	714	715	716
48	718	719	720	721	722	723	724	725	726	727
49	729	730	731	732	733	734	735	736	737	738
50	740	741	742	743	744	745	746	747	748	749
51	751	752	753	754	755	756	757	758	759	760
52	762	763	764	765	766	767	768	769	770	771
53	773	774	775	776	777	778	779	780	781	782
54	784	785	786	787	788	789	790	791	792	793
55	795	796	797	798	799	800	801	802	803	804
56	806	807	808	809	810	811	812	813	814	815
57	817	818	819	820	821	822	823	824	825	826
58	828	829	830	831	832	833	834	835	836	837
59	839	840	841	842	843	844	845	846	847	848
60	850	851	852	853	854	855	856	857	858	859
61	861	862	863	864	865	866	867	868	869	870
62	872	873	874	875	876	877	878	879	880	881
63	883	884	885	886	887	888	889	890	891	892
64	894	895	896	897	898	899	900	901	902	903
65	905	906	907	908	909	910	911	912	913	914
66	916	917	918	919	920	921	922	923	924	925
67	927	928	929	930	931	932	933	934	935	936
68	938	939	940	941	942	943	944	945	946	947
69	949	950	951	952	953	954	955	956	957	958
70	960	961	962	963	964	965	966	967	968	969
71	971	972	973	974	975	976	977	978	979	980
72	982	983	984	985	986	987	988	989	990	991
73	993	994	995	996	997	998	999	1000	1001	1002

Tabelle I (Fortsetzung.)

	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09
64	94	949	949	951	95	953	955	9 6	9 8	959
65	960	967	963	964	968	967	969	9 0	971	973
66	974	9 5	977	978	980	991	98	984	985	986
67	988	993	101	997	935	93	106	91	109	1000
68	100	1003	1004	1006	1007	1008	1010	1011	1013	1014
69	1015	101	1018	1019	10 1	10	10 4	10 5	10 6	10 8
0	10 9	1030	1037	103	1035	1038	1037	1039	1040	1041
71	1043	1044	1046	1047	1048	1050	1051	105	1054	10 5
7	1057	10 8	10 9	1061	106	1063	1065	1068	1068	1069
73	10 0	10	10 3	1074	10 6	10	10 9	1080	1081	1083
74	1084	108	1087	1089	1090	1091	1092	1094	1095	1096
75	1099	1099	1101	1102	1103	1105	1106	1107	1109	1110
76	111	1113	1114	1116	1117	1118	11 0	11 1	1173	1174
	1175	1177	11 8	11 9	1131	1137	1134	113	1136	1138
	1139	1140	1147	1143	1145	1146	1147	1149	1150	1151
79	1153	1154	1156	1157	1158	1160	1161	1167	1164	1165
80	116	1168	1169	1171	117	1173	11	11 6	1178	11 9
81	1180	118	1183	1184	1186	1187	1189	1190	1191	1193
82	1194	1195	119	1198	1 00	1 01	1 1	1 04	1 06	1 08
83	1 09	1 09	1 11	121	1213	1215	1216	1 17	1219	1 0
84	1 1	1 3	1 24	126	1 1	1 9	1230	1 31	1233	1 34
8	1235	1237	1 38	1 39	1 41	1 4	1244	1 45	1246	1 48
86	1 49	1 50	1 55	1 53	1 5	1 6	1 7	1 59	1 60	1 61
87	1263	1 64	1266	1 6	1 68	1 0	1271	127	1 74	1275
88	12 7	1279	1 79	1 81	1 8	1283	1 85	1 86	1 88	1289
89	1 90	129	1293	1 94	1296	1 97	1 99	1300	1301	1303
90	1304	1305	130	1308	1310	1 11	131	1314	1315	1316
91	1318	1319	1321	132	1323	13 4	1 6	13 7	13 9	1330
9	1335	1333	1334	1336	1337	1339	1340	1341	1343	1344
93	1345	134	1348	1349	1351	13	1354	13	1356	1359
94	1359	1360	136	1363	1365	1366	1367	1369	13 0	1371
95	1373	1374	1376	1377	13 8	1380	1381	1 43	1384	1385
96	1387	1388	1389	1391	139	1394	1395	1396	1398	1399
97	1400	140	1403	140	1406	1407	1409	1410	1411	1413
98	1414	1416	1417	1419	14 0	14 1	14	1454	1455	1457
99	14 8	14 9	1431	143	1433	1435	1436	1438	1439	1440
100	144	1443	1444	1446	1447	1449	1450	14 1	14 3	1454
101	1455	14	14 8	1460	1461	146	1464	1465	1466	1468
10	1469	14 1	14	14 3	14 5	1476	14 7	14 9	1480	1485
103	1483	1484	1486	148	1488	1490	1491	1493	1494	1495
104	1497	1498	1499	1 01	1 0	1504	150	1506	1509	1 09
105	1510	151	1513	1515	1516	1517	1519	15 0	1501	1553
106	15 4	15 6	15 7	15 8	15 0	1531	153	1534	1 35	153
107	15 8	15 9	1541	1 4	1543	1545	1546	1548	1549	15 0
108	155	1553	1 54	1 56	1 5	1559	1560	1561	1563	1 64
109	1565	1 67	1 68	1 6 0	1571	1 5	1 74	15 5	15 6	1 5 8
110	15 9	1581	1585	1 83	1585	1586	1587	1 89	1590	1597
111	1593	1594	1596	1597	1598	1600	1601	1603	1604	1605
11	1607	1608	1609	1611	161	1614	161	1616	1618	1619
113	16 0	16	16 3	165	16 6	16 7	16 9	1630	1631	1633
114	1634	1636	1637	1638	1640	1641	1645	1644	1645	1647
115	1648	1649	1651	165	16 3	1655	1656	16 4	16 9	1660
116	166	1663	1664	1666	166	1669	16 0	1671	1673	16 4
117	16 5	1677	1678	1680	1681	168	1684	168	1686	1688
118	1689	1691	169	1693	1695	1696	1697	1699	1 00	1 0
119	1 03	1704	1706	1 07	1 08	1 10	1711	1713	1714	1715
1 0	1717	1718	1 19	17 1	17	1 4	17 5	17 6	1778	17 9
121	1 30	173	1 33	1 35	1 36	1 37	1739	1 40	1741	1 43
1	1744	1746	1 47	1748	1 50	17 1	1 55	1754	1 55	1757
123	1 58	1 53	1 61	1 6	1 63	1 6	1 66	1 68	1 69	17 0
1 4	17	17 3	1 4	17 6	1777	17 9	1 80	1 81	1 83	1784

Tabelle II Formungstabellen für den  
Faktor für Alter

	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
151	614	607	600	593	587	580	573	566	560	553	546	539
152	619	612	605	598	592	585	578	571	565	558	551	544
153	624	617	610	603	597	590	583	576	570	563	556	549
154	629	622	615	608	602	595	588	581	575	568	561	554
155	634	627	620	613	607	600	593	586	580	573	566	559
156	639	632	625	618	611	604	598	591	585	578	571	564
157	644	637	630	623	617	610	603	596	590	583	576	569
158	649	642	635	628	621	615	608	601	595	588	581	574
159	654	647	640	633	627	620	613	606	600	593	586	579
160	659	652	645	638	632	625	618	611	605	598	591	584
161	664	657	650	643	637	630	623	616	610	603	596	589
162	669	662	655	648	642	635	628	621	615	608	601	594
163	674	667	660	653	647	640	633	626	620	613	606	599
164	679	672	665	658	651	645	638	631	625	618	611	604
165	684	677	670	663	657	650	643	636	630	623	616	609
166	689	682	675	668	662	655	648	641	635	628	621	614
167	694	687	680	673	667	660	653	646	640	633	626	619
168	699	692	685	678	672	665	658	651	645	638	631	624
169	704	697	690	683	677	670	663	656	650	643	636	629
170	709	702	695	688	682	675	668	661	655	648	641	634
171	714	707	700	693	687	680	673	666	660	653	646	639
172	719	712	705	698	692	685	678	671	665	658	651	644
173	724	717	710	703	697	690	683	676	670	663	656	649
174	729	722	715	708	701	695	688	681	675	668	661	654
175	734	727	720	713	707	700	693	686	680	673	666	659
176	739	732	725	718	712	705	698	691	685	678	671	664
177	744	737	730	723	717	710	703	696	690	683	676	669
178	749	742	735	728	722	715	708	701	695	688	681	674
179	754	747	740	733	727	720	713	706	700	693	686	679
180	759	752	745	738	732	725	718	711	705	698	691	684
181	764	757	750	743	737	730	723	716	710	703	696	689
182	769	762	755	748	742	735	728	721	715	708	701	694
183	774	767	760	753	747	740	733	726	720	713	706	699
184	779	772	765	758	751	744	737	730	724	717	710	703
185	784	777	770	763	757	750	743	736	730	723	716	709
186	789	782	775	768	761	754	747	740	734	727	720	713
187	794	787	780	773	766	759	752	745	739	732	725	718
188	799	792	785	778	772	765	758	751	745	738	731	724
189	804	797	790	783	777	770	763	756	750	743	736	729
190	809	802	795	788	782	775	768	761	755	748	741	734
191	814	807	800	793	787	780	773	766	760	753	746	739
192	819	812	805	798	791	784	777	770	764	757	750	743
193	824	817	810	803	797	790	783	776	770	763	756	749
194	829	822	815	808	801	794	787	780	774	767	760	753
195	834	827	820	813	807	800	793	786	780	773	766	759
196	839	832	825	818	811	804	797	790	784	777	770	763
197	844	837	830	823	817	810	803	796	790	783	776	769
198	849	842	835	828	821	814	807	800	794	787	780	773
199	854	847	840	833	827	820	813	806	800	793	786	779
200	859	852	845	838	831	824	817	810	804	797	790	783

normalen Grundmaas des Mannes  
und Körperlänge

23	34	35	36	37	8	39	40	41	4	43	44	45
533	5 6	519	51	506	499	492	485	479	47	46	458	452
538	531	514	517	511	504	497	490	484	477	470	463	457
543	536	509	512	516	509	502	495	489	48	475	468	462
548	541	534	527	511	514	507	500	494	49	480	473	467
553	546	539	532	526	519	512	505	499	492	485	478	472
558	551	544	537	531	524	517	510	504	497	490	483	477
563	556	549	542	536	529	522	515	509	502	495	488	482
568	561	554	547	541	534	527	520	514	50	500	493	487
573	566	559	552	546	539	532	525	519	51	505	498	492
578	571	564	557	551	544	537	530	524	517	510	503	497
583	576	569	562	556	549	542	535	529	522	515	509	502
588	581	574	567	561	554	547	540	534	527	520	513	507
593	586	579	572	566	559	552	545	539	532	525	518	512
598	591	584	577	571	564	557	550	544	537	530	523	517
603	596	589	582	575	568	561	554	549	542	535	528	522
608	601	594	587	581	574	567	560	554	547	540	533	527
613	606	599	592	586	579	572	565	559	552	545	538	532
618	611	604	597	591	584	577	570	564	557	550	543	537
623	616	609	602	596	589	582	575	569	562	555	548	542
628	621	614	607	601	594	587	580	574	567	560	553	547
633	626	619	612	606	599	592	585	579	572	565	558	552
638	631	624	617	611	604	597	590	584	577	570	563	557
643	636	629	622	616	609	602	595	589	582	575	568	562
648	641	634	627	621	614	607	600	594	587	580	573	567
653	646	639	632	626	619	612	605	599	592	585	578	572
658	651	644	637	631	624	617	610	604	597	590	583	577
663	656	649	642	636	629	622	615	609	602	595	588	582
668	661	654	647	641	634	627	620	614	607	600	593	587
673	666	659	652	646	639	632	625	619	612	605	598	592
678	671	664	657	651	644	637	630	624	617	610	603	597
683	676	669	662	656	649	642	635	629	622	615	608	602
688	681	674	667	661	654	647	640	634	627	620	613	607
693	686	679	672	666	659	652	645	639	632	625	618	612
698	691	684	677	671	664	657	650	644	637	630	623	617
703	696	689	682	676	669	662	655	649	642	635	628	622
708	701	694	687	681	674	667	660	654	647	640	633	627
713	706	699	692	686	679	672	665	659	652	645	638	632
718	711	704	697	691	684	677	670	664	657	650	643	637
723	716	709	702	696	689	682	675	669	662	655	648	642
728	721	714	707	701	694	687	680	674	667	660	653	647
733	726	719	712	706	699	692	685	679	672	665	658	652
738	731	724	717	711	704	697	690	684	677	670	663	657
743	736	729	722	716	709	702	695	689	682	675	668	662
748	741	734	727	721	714	707	700	694	687	680	673	667
753	746	739	732	726	719	712	705	699	692	685	678	672
758	751	744	737	731	724	717	710	704	697	690	683	677
763	756	749	742	736	729	722	715	709	702	695	688	682
768	761	754	747	741	734	727	720	714	707	700	693	687
773	766	759	752	746	739	732	725	719	712	705	698	692
778	771	764	757	751	744	737	730	724	717	710	703	697



Tabelle II  
Faktor für Alter

	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57
101	441	438	431	421	418	414	404	397	391	384	377	370
102	440	443	436	430	423	416	403	402	396	388	381	373
103	450	448	441	431	428	421	414	406	401	394	387	380
104	460	453	446	440	433	426	419	411	406	399	392	385
105	480	478	471	465	458	451	444	437	431	424	417	410
106	470	463	456	450	443	436	429	422	416	409	402	395
107	470	469	461	455	448	441	434	428	421	414	407	400
108	480	473	466	460	453	446	439	433	426	419	412	405
109	480	478	471	465	458	451	444	437	431	424	417	410
110	490	483	476	470	463	456	449	443	436	429	422	415
111	490	488	481	475	468	461	454	448	441	434	427	420
112	500	493	486	480	473	466	459	453	446	439	432	425
113	500	498	491	485	478	471	464	458	451	444	437	430
114	510	503	496	490	483	476	469	463	456	449	442	435
115	510	508	501	495	488	481	474	468	461	454	447	440
116	520	513	506	500	493	486	479	473	466	459	452	445
117	520	518	511	505	498	491	484	478	471	464	457	450
118	510	523	516	510	503	496	489	483	476	469	462	455
119	520	523	516	510	503	496	489	483	476	469	462	455
120	540	537	530	520	513	506	499	493	486	479	472	465
121	545	538	531	525	518	511	504	498	491	484	477	470
122	550	543	536	530	523	516	509	503	496	489	482	475
123	550	548	541	535	528	521	514	508	501	494	487	480
124	560	553	546	540	533	526	519	513	506	499	492	485
125	565	558	551	545	538	531	524	518	511	504	497	490
126	570	563	556	550	543	536	529	523	516	509	502	495
127	575	568	561	555	548	541	534	528	521	514	507	500
128	580	573	566	560	553	546	539	533	526	519	512	505
129	580	578	571	565	558	551	544	538	531	524	517	510
130	590	583	576	570	563	556	549	543	536	529	522	515
131	590	588	581	575	568	561	554	548	541	534	527	520
132	600	593	586	580	573	566	559	553	546	539	532	525
133	600	598	591	584	578	571	564	558	551	544	537	530
134	610	603	596	590	583	576	569	563	556	549	542	535
135	615	608	601	595	588	581	574	568	561	554	547	540
136	620	613	606	600	593	586	579	573	566	559	552	545
137	625	618	611	605	598	591	584	578	571	564	557	550
138	630	623	616	610	603	596	589	583	576	569	562	555
139	635	628	621	615	608	601	594	588	581	574	567	560
140	640	633	626	620	613	606	599	593	586	579	572	565
141	640	638	631	625	618	611	604	598	591	584	577	570
142	650	643	636	630	623	616	609	603	596	589	582	575
143	650	648	641	635	628	621	614	608	601	594	587	580
144	660	653	646	640	633	626	619	613	606	599	592	585
145	665	658	651	645	638	631	624	617	611	604	597	590
146	670	663	656	650	643	636	629	623	616	609	602	595
147	675	668	661	655	648	641	634	628	621	614	607	600
148	680	673	666	660	653	646	639	633	626	619	612	605
149	685	678	671	665	658	651	644	638	631	624	617	610
150	690	683	676	670	663	656	649	643	636	629	622	615

(Fortsetzung)

und Körperlänge b im Manne

	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
384	357	350	343	334	330	33	316	310	303	294	289	283	273
385	352	343	334	324	32	318	311	315	308	301	294	288	278
386	367	360	353	344	340	333	326	320	313	306	299	293	283
387	37	36	358	352	345	338	331	325	318	311	304	298	288
388	377	370	363	357	350	343	336	330	323	316	309	303	293
389	382	375	368	361	354	348	341	335	328	321	314	308	298
390	387	380	373	367	360	353	346	340	333	326	319	313	303
391	392	385	378	372	365	358	351	345	338	331	324	318	308
392	397	390	383	377	370	363	356	350	343	336	329	323	313
393	40	39	388	382	375	368	361	355	348	341	334	328	318
394	407	400	393	387	380	373	366	360	353	346	339	333	323
395	412	405	398	392	385	378	371	365	358	351	344	338	328
396	417	410	403	397	390	383	376	370	363	356	349	343	333
397	4	415	408	401	395	388	381	375	368	361	354	348	338
398	427	420	413	407	400	393	386	380	373	366	359	353	343
399	432	425	418	412	405	398	391	385	378	371	364	358	348
400	437	430	423	417	410	403	396	390	383	376	369	363	353
401	442	435	428	422	415	408	401	395	388	381	374	368	358
402	447	440	433	427	420	413	406	400	393	386	379	373	363
403	452	445	438	432	425	418	411	405	398	391	384	378	368
404	457	450	443	437	430	423	416	410	403	396	389	383	373
405	46	455	448	442	435	428	421	415	408	401	394	388	378
406	467	460	453	447	440	433	426	420	413	406	399	393	383
407	472	465	458	452	445	438	431	425	418	411	404	398	388
408	477	470	463	457	450	443	436	430	423	416	409	403	393
409	482	475	468	462	455	448	441	435	428	421	414	408	398
410	487	480	473	467	460	453	446	440	433	426	419	413	403
411	492	485	478	472	465	458	451	445	438	431	424	418	408
412	497	490	483	477	470	463	456	450	443	436	429	423	413
413	502	495	488	482	475	468	461	455	448	441	434	428	418
414	507	500	493	487	480	473	466	460	453	446	439	433	423
415	512	505	498	492	485	478	471	465	458	451	444	438	428
416	517	510	503	497	490	483	476	470	463	456	449	443	433
417	522	515	508	502	495	488	481	475	468	461	454	448	438
418	527	520	513	507	500	493	486	480	473	466	459	453	443
419	532	525	518	512	505	498	491	485	478	471	464	458	448
420	537	530	523	517	510	503	496	490	483	476	469	463	453
421	542	535	528	522	515	508	501	495	488	481	474	468	458
422	547	540	533	527	520	513	506	500	493	486	479	473	463
423	552	545	538	532	525	518	511	505	498	491	484	478	468
424	557	550	543	537	530	523	516	510	503	496	489	483	473
425	562	555	548	542	535	528	521	515	508	501	494	488	478
426	567	560	553	547	540	533	526	520	513	506	499	493	483
427	572	565	558	552	545	538	531	525	518	511	504	498	488
428	577	570	563	557	550	543	536	530	523	516	509	503	493
429	582	575	568	562	555	548	541	535	528	521	514	508	498
430	587	580	573	567	560	553	546	540	533	526	519	513	503
431	592	585	578	572	565	558	551	545	538	531	524	518	508
432	597	590	583	577	570	563	556	550	543	536	529	523	513
433	602	595	588	582	575	568	561	555	548	541	534	528	518

Tabelle III

Voraussetzungen für den normalen Grundumsatz der Frau  
 Faktor für das Körpergewicht

	00	01	0	03	04	05	06	07	08	09
20	894	895	896	897	898	899	900	901	902	903
26	904	905	906	907	908	909	909	910	911	912
27	913	914	915	916	917	918	919	920	921	922
28	923	924	925	926	927	928	929	930	931	932
29	933	934	935	936	937	938	939	940	941	942
30	943	944	945	946	947	948	949	950	951	952
31	953	954	955	956	957	958	959	960	961	962
32	963	964	965	966	967	968	969	970	971	972
33	973	974	975	976	977	978	979	980	981	982
34	983	984	985	986	987	988	989	990	991	992
35	993	994	995	996	997	998	999	1000	1001	1002
36	1003	1004	1005	1006	1007	1008	1009	1010	1011	1012
37	1013	1014	1015	1016	1017	1018	1019	1020	1021	1022
38	1023	1024	1025	1026	1027	1028	1029	1030	1031	1032
39	1033	1034	1035	1036	1037	1038	1039	1040	1041	1042
40	1043	1044	1045	1046	1047	1048	1049	1050	1051	1052
41	1053	1054	1055	1056	1057	1058	1059	1060	1061	1062
42	1063	1064	1065	1066	1067	1068	1069	1070	1071	1072
43	1073	1074	1075	1076	1077	1078	1079	1080	1081	1082
44	1083	1084	1085	1086	1087	1088	1089	1090	1091	1092
45	1093	1094	1095	1096	1097	1098	1099	1100	1101	1102
46	1103	1104	1105	1106	1107	1108	1109	1110	1111	1112
47	1113	1114	1115	1116	1117	1118	1119	1120	1121	1122
48	1123	1124	1125	1126	1127	1128	1129	1130	1131	1132
49	1133	1134	1135	1136	1137	1138	1139	1140	1141	1142
50	1143	1144	1145	1146	1147	1148	1149	1150	1151	1152
51	1153	1154	1155	1156	1157	1158	1159	1160	1161	1162
52	1163	1164	1165	1166	1167	1168	1169	1170	1171	1172
53	1173	1174	1175	1176	1177	1178	1179	1180	1181	1182
54	1183	1184	1185	1186	1187	1188	1189	1190	1191	1192
55	1193	1194	1195	1196	1197	1198	1199	1200	1201	1202
56	1203	1204	1205	1206	1207	1208	1209	1210	1211	1212
57	1213	1214	1215	1216	1217	1218	1219	1220	1221	1222
58	1223	1224	1225	1226	1227	1228	1229	1230	1231	1232
59	1233	1234	1235	1236	1237	1238	1239	1240	1241	1242
60	1243	1244	1245	1246	1247	1248	1249	1250	1251	1252
61	1253	1254	1255	1256	1257	1258	1259	1260	1261	1262
62	1263	1264	1265	1266	1267	1268	1269	1270	1271	1272
63	1273	1274	1275	1276	1277	1278	1279	1280	1281	1282
64	1283	1284	1285	1286	1287	1288	1289	1290	1291	1292
65	1293	1294	1295	1296	1297	1298	1299	1300	1301	1302
66	1303	1304	1305	1306	1307	1308	1309	1310	1311	1312
67	1313	1314	1315	1316	1317	1318	1319	1320	1321	1322
68	1323	1324	1325	1326	1327	1328	1329	1330	1331	1332
69	1333	1334	1335	1336	1337	1338	1339	1340	1341	1342
70	1343	1344	1345	1346	1347	1348	1349	1350	1351	1352
71	1353	1354	1355	1356	1357	1358	1359	1360	1361	1362
72	1363	1364	1365	1366	1367	1368	1369	1370	1371	1372
73	1373	1374	1375	1376	1377	1378	1379	1380	1381	1382

Tabelle III (Fortsetzung)

	00	01	0	03	04	05	06	07	08	09
74	1363	1364	136	1368	1367	1368	1369	1360	13 0	13 1
5	137	13 3	13 4	137	13 6	13	13 8	17 9	1380	1381
76	138	1353	1384	138	1386	138	1388	1389	1390	1391
77	1391	139	1393	1394	139	1396	1397	1398	1 99	1400
78	1401	140	1403	1404	140	1406	1407	1408	1409	1410
79	1411	141	1413	1413	1414	1415	1416	141	1418	1419
80	1420	1421	14 2	14 3	1424	14 5	14 6	142	14 8	14 9
81	1430	1431	143	1433	1434	14	14 5	1436	1437	1438
82	1439	1440	1441	144	1443	1444	1445	1446	1447	1448
83	1449	1450	1451	145	1453	1454	1455	1456	1457	1458
84	1458	1459	1460	1461	146	1463	1464	1465	1466	1467
85	1468	1469	14 0	1471	1472	1473	1474	1475	1476	1477
86	1478	14 9	14 9	1480	1481	148	1483	1484	1485	1486
87	1487	1488	1489	1490	1491	149	1493	1494	149	1496
88	1497	1498	1499	1500	1 01	1 01	1 02	1503	1504	1505
89	1508	1 07	1508	1509	1510	1 11	1512	1513	1514	1515
90	1516	1517	1518	1519	1520	15 1	15 2	15 3	15 4	15 5
91	1526	15 6	15	1 8	15 9	150	1531	1532	1533	1534
92	1535	1 35	1537	1538	1539	1 40	1541	1542	1543	1544
93	1544	1545	1546	1 47	1548	1549	15 0	1551	1552	1553
94	1554	1555	1556	1557	1558	15 9	1 60	1561	156	1563
95	1 64	1 65	1566	1 66	156	1568	1569	1570	1571	1572
96	1573	1574	1575	1 76	1577	15 9	15 9	1 80	1581	1582
97	1583	1584	1585	1 86	158	1588	1589	1 90	1 90	1591
98	1592	1593	1594	1 95	1596	1597	1598	1599	1600	1601
99	1602	1603	1604	1605	1606	1607	1608	1609	1610	1611
100	1611	161	1613	1614	1615	1616	1617	1618	1619	16 0
101	16 1	16	16 3	16 4	16 5	1696	16 7	16 8	16 9	1630
102	1631	163	1632	1633	1634	1635	1636	1637	1638	1639
103	1640	1641	1642	1643	1644	164	1646	1647	1648	1649
104	1650	16 1	1652	1653	16 4	16 4	1655	1656	1657	1658
105	1659	1660	1661	1662	1663	1664	166	1666	1667	1668
106	1669	16 0	1671	167	1673	1674	1675	1676	1677	1678
107	16 8	16 9	1680	1681	1682	1683	1684	1685	1686	1687
108	1688	1689	1690	1691	1692	1693	1694	1695	1696	1697
109	1698	1699	1700	1 00	1701	1 01	1703	1 04	1705	1706
110	1707	1708	1709	1710	1711	1 12	1 1	1 14	1715	1716
111	1717	1718	1719	1 10	17 0	1720	17 2	17 3	17 4	1795
112	1726	1727	1728	17 9	1730	1731	173	1733	1734	1735
113	1736	1737	1738	1739	1740	1741	1741	1742	1743	1744
114	1745	1746	1747	1748	1749	1750	1751	1752	1753	1754
115	1 55	1 56	1 5	1 59	1 59	1760	1761	1762	1763	1764
116	1764	1765	1 66	1 67	1768	1769	1770	1771	1772	17 3
117	1774	1775	17 6	1 77	1778	1 79	1780	1781	1782	1783
118	1784	1785	1786	1787	1 87	1788	1789	1790	1791	1792
119	1793	1794	1795	1796	1797	1798	1799	1797	1801	1802
120	1803	1804	180	1806	1807	1807	1808	1809	1810	1811
121	1812	1813	1814	1815	1816	1817	1818	1819	18 0	18 1
122	18 2	18 3	18 4	18 5	18 6	18 7	18 8	18 9	1899	1830
123	1831	1832	1833	1834	1835	1836	1837	1838	1839	1840
1 4	1841	184	1843	1844	1845	1846	1847	1848	1849	18 0

Tabelle IV Voraussagelabellen für den  
Faktor für Alter

	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
151	181	176	172	167	162	158	153	148	144	139	134	130
152	183	178	174	169	164	160	155	150	146	141	136	132
153	185	180	175	171	166	161	157	152	147	143	138	133
154	187	182	177	173	168	163	159	154	149	145	140	135
155	189	184	179	174	169	164	160	156	151	146	141	137
156	190	186	181	176	171	167	162	158	153	148	144	139
157	192	188	183	178	173	169	164	159	155	150	145	141
158	194	189	185	180	175	171	166	161	157	152	147	143
159	196	191	187	182	177	173	168	163	158	154	149	144
160	198	193	188	184	179	174	170	165	160	156	151	146
161	199	195	190	186	181	176	172	167	162	158	153	148
162	201	197	192	187	183	178	173	169	164	159	155	150
163	203	199	194	189	185	180	175	171	166	161	157	152
164	205	200	196	191	186	182	177	172	168	163	158	154
165	207	202	198	193	188	184	179	174	170	165	160	156
166	208	204	199	194	190	185	181	176	172	167	162	157
167	211	206	201	197	192	187	183	178	173	169	164	159
168	213	208	203	199	194	189	184	180	175	170	166	161
169	214	210	205	200	196	191	186	182	177	172	168	163
170	216	212	207	202	198	193	188	184	179	174	169	165
171	218	213	209	204	199	195	190	185	181	176	171	167
172	220	215	211	206	201	197	192	187	183	178	173	169
173	222	217	212	208	203	198	194	189	184	180	175	171
174	224	219	214	210	205	200	196	191	186	182	177	172
175	225	221	216	211	207	202	197	193	188	183	179	174
176	227	223	219	213	209	204	199	195	190	185	181	176
177	229	225	220	215	210	206	201	196	192	187	182	178
178	231	226	222	217	212	208	203	198	194	189	184	180
179	233	228	224	219	214	210	205	200	195	191	186	181
180	235	230	225	221	216	211	207	202	197	193	188	183
181	237	232	227	223	218	213	209	204	199	195	190	185
182	239	234	229	224	220	215	210	206	201	196	191	186
183	240	236	231	226	222	217	212	208	203	198	194	189
184	242	237	233	228	223	219	214	209	205	200	195	191
185	244	239	235	230	225	221	216	211	206	201	197	193
186	246	241	236	232	227	222	218	213	208	204	199	194
187	248	243	238	234	229	224	220	215	210	206	201	196
188	250	245	240	236	231	226	221	217	212	207	203	198
189	251	247	242	237	233	228	223	219	214	209	205	200
190	253	249	244	239	235	230	225	221	216	211	206	201
191	255	250	246	241	236	232	227	222	218	213	208	204
192	257	252	248	243	238	234	229	224	220	215	210	206
193	259	254	249	245	240	235	231	226	221	217	212	207
194	261	256	251	247	242	237	233	228	223	219	214	209
195	262	258	253	249	244	239	234	230	225	220	216	211
196	264	260	255	250	246	241	236	232	227	222	218	213
197	266	262	257	252	247	243	238	233	229	224	219	215
198	268	263	258	254	249	245	240	235	231	226	221	217
199	270	265	261	256	251	247	242	237	232	228	223	219
200	272	267	262	258	253	248	244	239	234	230	225	221

normalen Grundumsatz d r Frau  
und Körperlänge

23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35
100	100	116	111	106	101	9	92	88	83	78	74	69
101	101	117	112	107	102	99	94	89	84	80	75	71
102	102	118	113	108	103	101	96	91	86	82	77	73
103	103	119	114	109	104	102	97	92	87	83	79	74
104	104	120	115	110	105	103	98	93	88	84	80	76
105	105	121	116	111	106	104	99	94	89	85	81	77
106	106	122	117	112	107	105	100	95	90	86	82	78
107	107	123	118	113	108	106	101	96	91	87	83	79
108	108	124	119	114	109	107	102	97	92	88	84	80
109	109	125	120	115	110	108	103	98	93	89	85	81
110	110	126	121	116	111	109	104	99	94	90	86	82
111	111	127	122	117	112	110	105	100	95	91	87	83
112	112	128	123	118	113	111	106	101	96	92	88	84
113	113	129	124	119	114	112	107	102	97	93	89	85
114	114	130	125	120	115	113	108	103	98	94	90	86
115	115	131	126	121	116	114	109	104	99	95	91	87
116	116	132	127	122	117	115	110	105	100	96	92	88
117	117	133	128	123	118	116	111	106	101	97	93	89
118	118	134	129	124	119	117	112	107	102	98	94	90
119	119	135	130	125	120	118	113	108	103	99	95	91
120	120	136	131	126	121	119	114	109	104	100	96	92
121	121	137	132	127	122	120	115	110	105	101	97	93
122	122	138	133	128	123	121	116	111	106	102	98	94
123	123	139	134	129	124	122	117	112	107	103	99	95
124	124	140	135	130	125	123	118	113	108	104	100	96
125	125	141	136	131	126	124	119	114	109	105	101	97
126	126	142	137	132	127	125	120	115	110	106	102	98
127	127	143	138	133	128	126	121	116	111	107	103	99
128	128	144	139	134	129	127	122	117	112	108	104	100
129	129	145	140	135	130	128	123	118	113	109	105	101
130	130	146	141	136	131	129	124	119	114	110	106	102
131	131	147	142	137	132	130	125	120	115	111	107	103
132	132	148	143	138	133	131	126	121	116	112	108	104
133	133	149	144	139	134	132	127	122	117	113	109	105
134	134	150	145	140	135	133	128	123	118	114	110	106
135	135	151	146	141	136	134	129	124	119	115	111	107
136	136	152	147	142	137	135	130	125	120	116	112	108
137	137	153	148	143	138	136	131	126	121	117	113	109
138	138	154	149	144	139	137	132	127	122	118	114	110
139	139	155	150	145	140	138	133	128	123	119	115	111
140	140	156	151	146	141	139	134	129	124	120	116	112
141	141	157	152	147	142	140	135	130	125	121	117	113
142	142	158	153	148	143	141	136	131	126	122	118	114
143	143	159	154	149	144	142	137	132	127	123	119	115
144	144	160	155	150	145	143	138	133	128	124	120	116
145	145	161	156	151	146	144	139	134	129	125	121	117
146	146	162	157	152	147	145	140	135	130	126	122	118
147	147	163	158	153	148	146	141	136	131	127	123	119
148	148	164	159	154	149	147	142	137	132	128	124	120
149	149	165	160	155	150	148	143	138	133	129	125	121
150	150	166	161	156	151	149	144	139	134	130	126	122
151	151	167	162	157	152	150	145	140	135	131	127	123
152	152	168	163	158	153	151	146	141	136	132	128	124
153	153	169	164	159	154	152	147	142	137	133	129	125
154	154	170	165	160	155	153	148	143	138	134	130	126
155	155	171	166	161	156	154	149	144	139	135	131	127
156	156	172	167	162	157	155	150	145	140	136	132	128
157	157	173	168	163	158	156	151	146	141	137	133	129
158	158	174	169	164	159	157	152	147	142	138	134	130
159	159	175	170	165	160	158	153	148	143	139	135	131
160	160	176	171	166	161	159	154	149	144	140	136	132
161	161	177	172	167	162	160	155	150	145	141	137	133
162	162	178	173	168	163	161	156	151	146	142	138	134
163	163	179	174	169	164	162	157	152	147	143	139	135
164	164	180	175	170	165	163	158	153	148	144	140	136
165	165	181	176	171	166	164	159	154	149	145	141	137
166	166	182	177	172	167	165	160	155	150	146	142	138
167	167	183	178	173	168	166	161	156	151	147	143	139
168	168	184	179	174	169	167	162	157	152	148	144	140
169	169	185	180	175	170	168	163	158	153	149	145	141
170	170	186	181	176	171	169	164	159	154	150	146	142
171	171	187	182	177	172	170	165	160	155	151	147	143
172	172	188	183	178	173	171	166	161	156	152	148	144
173	173	189	184	179	174	172	167	162	157	153	149	145
174	174	190	185	180	175	173	168	163	158	154	150	146
175	175	191	186	181	176	174	169	164	159	155	151	147
176	176	192	187	182	177	175	170	165	160	156	152	148
177	177	193	188	183	178	176	171	166	161	157	153	149
178	178	194	189	184	179	177	172	167	162	158	154	150
179	179	195	190	185	180	178	173	168	163	159	155	151
180	180	196	191	186	181	179	174	169	164	160	156	152
181	181	197	192	187	182	180	175	170	165	161	157	153
182	182	198	193	188	183	181	176	171	166	162	158	154
183	183	199	194	189	184	182	177	172	167	163	159	155
184	184	200	195	190	185	183	178	173	168	164	160	156
185	185	201	196	191	186	184	179	174	169	165	161	157
186	186	202	197	192	187	185	180	175	170	166	162	158
187	187	203	198	193	188	186	181	176	171	167	163	159
188	188	204	199	194	189	187	182	177	172	168	164	160
189	189	205	200	195	190	188	183	178	173	169	165	161
190	190	206	201	196	191	189	184	179	174	170	166	162
191	191	207	202	197	192	190	185	180	175	171	167	163
192	192	208	203	198	193	191	186	181	176	172	168	164
193	193	209	204	199	194	192	187	182	177	173	169	165
194	194	210	205	200	195	193	188	183	178	174	170	166
195	195	211	206	201	196	194	189	184	179	175	171	167

Tabelle IV

	46	4	49	49	50	51	5	■	54	5	■	57
171	64	60	59	50	46	41	36	31	27	22	17	13
172	66	61	57	52	47	43	38	33	29	24	19	15
173	68	63	59	54	49	45	40	35	31	26	21	16
174	70	65	60	56	51	46	41	37	32	28	23	18
175	72	67	62	58	53	48	44	39	34	30	25	20
176	73	69	64	59	55	50	45	41	36	31	26	21
177	75	71	66	61	57	52	47	43	38	33	29	24
178	77	72	68	63	58	54	49	44	40	35	30	26
179	79	74	70	65	60	56	51	46	42	37	32	28
180	81	76	72	67	62	57	53	48	43	39	34	29
181	83	78	73	69	64	59	55	50	45	41	36	31
182	85	80	75	71	66	61	57	52	47	42	37	33
183	86	82	77	72	68	63	58	54	49	44	40	35
184	88	84	79	74	70	65	60	56	51	46	41	37
185	90	85	81	76	71	66	62	57	53	48	43	39
186	92	87	83	78	73	69	64	59	55	50	45	41
187	94	89	84	80	75	70	66	61	56	52	47	42
188	96	91	86	82	77	72	68	63	58	54	49	44
189	98	93	88	83	79	74	69	65	60	55	51	46
190	93	88	80	85	81	76	71	67	62	57	53	48
191	101	97	92	87	83	78	73	68	64	59	54	50
192	103	98	94	89	84	80	75	70	66	61	56	52
193	105	100	96	91	86	82	77	72	67	63	58	53
194	107	102	97	93	88	83	79	74	69	65	60	55
195	109	104	99	95	90	85	81	76	71	67	62	57
196	110	106	101	96	92	87	82	78	73	68	64	59
197	112	108	103	98	94	89	84	80	75	70	66	61
198	114	109	105	100	95	91	86	81	77	72	67	63
199	116	111	107	102	97	93	88	83	79	74	69	65
200	118	113	108	104	99	94	90	85	80	76	71	66
201	120	115	110	106	101	96	92	87	82	78	73	68
202	122	117	112	108	103	98	93	89	84	79	75	70
203	123	119	114	109	105	100	95	91	86	81	76	72
204	125	120	115	111	106	101	96	92	87	82	77	73
205	127	122	117	113	108	103	98	94	89	84	79	75
206	129	124	119	115	110	105	100	95	90	85	80	76
207	131	126	121	117	112	107	102	97	92	87	82	78
208	133	128	123	119	114	109	104	99	94	89	84	79
209	135	130	125	121	116	111	106	101	96	91	86	81
210	137	132	127	123	118	113	108	103	98	93	88	83
211	139	134	129	125	120	115	110	105	100	95	90	85
212	141	136	131	127	122	117	112	107	102	97	92	87
213	143	138	133	129	124	119	114	109	104	99	94	89
214	145	140	135	131	126	121	116	111	106	101	96	91
215	147	142	137	133	128	123	118	113	108	103	98	93
216	149	144	139	135	130	125	120	115	110	105	100	95
217	151	146	141	137	132	127	122	117	112	107	102	97
218	153	148	144	139	134	129	124	119	114	109	104	99
219	155	150	145	141	136	131	126	121	116	111	106	101
220	157	152	147	143	138	133	128	123	118	113	108	103

(Fortsetzung)

58	■	60	6	6	63	64	6	■	67	64	6	0
■	3	-1°	-6	-11	15	0	9	99	34	-39	-43	-48
10	5	06	-4	9	13	18	3	3	3	-7	-11	-16
1	7	2	°		12	16	-1	6	30	35	-40	-44
14	9	4	0	5	10	14	19	-24	-8	33	34	-4
16	11	6	1	3	8	13	1			31	36	-41
17	13	8	■	1	6	11	15	-0	-2	°9	34	39
19	15	10		1	4	9	14	18	-3	°8	7	3
1	16	1			2	7	1	16	1	-6	-30	
°3	18	14	9	4	0	5	10	15	19	-°4	-9	-33
5	°0	1	11	6	1	3	-8	13	17			-31
°7	2	17	13	4	3	1	6	11	1°	0	°	-30
28	4	19	11	10	5	0	4	9	14	18	3	8
30	2°	1	16	1	7				-12	16	°1	6
3	7	3	18	1	9	4	1	-	10	15	19	°4
34	°9	°5	0	1	11	6	1	-3	-9	19	1	°
36	31	6		1	1	8	3	°	-6	11	16	0
38	33	8	4	19	14	10	5	0	-4	9	14	-18
40	35	30	6	1	16	11			3	-	1	17
41	37	°	3	14	13	13	9	4	-1	-5	-10	-15
43	39	34	9	2	°	1°	11	6	1	-4	-8	-13
45	40	36	31	6	°	1	1		3	-	-6	-11
47	4°	38	33	4	4	19	14	10		0	-4	-9
49	44	9	3	3		°1	16	11	7		-3	
51	46	41	37	3		3	18	14	9	4	-1	°
5°	48	43	38	4	°3	4	0	1	10	6	1	-4
54	50	45	40	36	31	°6		1	1	8	3	°
6	5	47	4	7	33	°8	23	19	14	9	°	0
8	3	49	44	39	35	0		1	16	11	°	°
60		1	46	41	37	3	7	2	18	13	8	4
62	7	°	48	43	38	34	3	°1	°0	1°	10	6
64	9	4	50	4	40	°6	31	6		17	1°	■
6	61	56	1	4	4	3	33	3	3	19	14	9
67	63	8	53	49	44	39	3	30	°	°1	18	11
69	64	60	°	0	46	41	°6	3			18	13
71	66	6	7	5	48	43	34	34	9	°4	°0	1
73	68	63	5	54	49	45	40	3	31	°6	1	17
7	70	6	61	°6	51	4	4	37	33	8	3	19
7	72	6	63	8	53	48	44	39	34	30		0
78	74	6°	64	60	55	50	46	41	36	3	°	°
80	76	71	66	6	57	5	48	43	38	33	°9	4
8	77	3	68	63	59	54	45	4	10	3	31	8
84	9	7	0	6	61	56	51	4	4	37	33	°8
86	91	6	6	6	68	53	48	44	39	34	34	30
89	83	78	74	69	64	60	5	°0	46	41	36	3
89	■	80	°	1	66	61	57	°0	47	43	38	33
91	87	8	77	73	68	63	59	°1	49	4	40	3°
93	89	84	9	4	0	6	60	6	1	46	4	37
95	■	86	81	76	7°	67	6	°	3	48	44	■
97	■	88	83	8	74	69	64	°9	55	5	4°	41
99	94	89	8	80	7°	71	66	°1	5		47	43



# Sachverzeichnis

- Alkaptonurie 942—946
- Chemie 946
- Diagnose 946
- Homogentisinsäure 945
- Klinische Symptomatologie 948
- Ochronose 941
- Prognose 942
- Stoffwechselpathologie 946
- Therapie 942
- Atmungsregulation (Winterstein) 50
- A = Hypovitaminosen 248—303
- A 1 und Hypovitaminose (keratomalacie und Xerophthalmie) 249
- Augenhintergrund 251
- Ceratose 251
- Differentialdiagnose 253
- Folsäure Mangel beim Menschen 270
- Megaloblastenanämie der Graviden 270
- Veränderungen der äußeren Haut 251
- Störungen der Keimdrüsenfunktion 252
- Nachtblindheit 249
- Degenerationen des Nervensystems 253
- Paraaminobenzoesäure 270
- Pathologisch anatomische Befunde 253
- Pellagra Diagnose 267
- — Hauptsymptome 264
- — die Haut 265
- — Minimalbedarf an Nicotinsäure und seinem Amid 268
- — Nervensystem 267
- — Nieren 268
- — pathologisch anatomische Befunde 268
- — Prodromalerscheinungen 267
- — Prognose 267
- — Therapie 263
- — Verdauungstractus 266
- Verhalten der sämtlichen Schleimhäute 251
- Vitamin A Bedarf 253
- Behandlung der Xerophthalmie 253
- des II Complexes beim Menschen 269
- B<sub>1</sub> Präparate 263
- — Prognose 263
- — Plummer Wilson Symptom 261
- Vitamin B<sub>2</sub> reiche Nahrungsmittel 263
- B<sub>2</sub> (Mangel an Pyridoxin Adermin) 269
- C A und Hypovitaminose Ascorbinsäuregehalt der Vitamin C reichsten Nahrungsmittel 279
- — der C Bedarf 270
- — die C Hypovitaminose 275
- — Diagnose 278
- — Englische Versuchsreihe des Medical Research 270
- — Experimentelle Untersuchungen 270
- — Massenexperiment von Glazebrook und Thompson 270
- — Massenversuche von J B Youmans sowie Scheunert u Mitarb 270
- A = Hypovitaminosen C A und Hypovitaminose Mordantat 278
- — Sättigungsdehrit des Organismus an C 276
- — Skorbut W eimeinbefinden 274
- — Blutbefunde 274
- — und Moller Barlowsche Krankheit 273
- — Pathologische Anatomie 274
- — Prophylaxe und Therapie 279
- — Zahnfleischentzündungen 273
- — infantiler Hamorrhagische Diathese 281
- — Knochenveränderungen bei Moller Barlowscher Erkrankung 281
- — Moller Barlowsche Erkrankung 280
- — Symptome 276
- — Vitamin C Präparate 279
- — D A und Hypovitaminosen A haltige Nahrungsmittel 294
- — Diagnose 294
- — chemische Zusammensetzung des rachitischen Knochens 290
- — Phasen im Ablauf der Mineralstoffwechselstörungen 294
- — Osteomalacie 288
- — Beteiligung des Gesamtorganismus 288
- — pathologisch anatomische Verhältnisse 288
- — Wesen der Rachitis und Osteomalacie 283
- — Osteopsathyrosis idiopathica oder imperfecta 293
- — Phosphorthherapie 294
- — Präparate 294
- — Prognose 293
- — Rachitis tarda 287
- — — cerebrale Form 287
- — — die Haut 286
- — — Knochensystem 283
- — — und Osteomalacie Historisches 287
- — — Tetanie 287
- — — Verknöcherungsprozeß bei 289
- — — Wachstum 286
- — — Wesen 283
- — Rattenrachitis 291
- — Stoffwechseluntersuchungen 290
- — Theorien 294
- — Überdosierung 294
- — spezifisch wirkender Stoff Vitamin D<sub>2</sub> 294
- — Fragewert der A u Hypovitaminosen b im Menschen 299
- — K A und Hypovitaminose Behandlung 293
- — 3 Hauptformen 296
- — Prothrombinverminderung 29
- — Resorptionsavitaminose 297
- — Blutgerinnung Verfahren nach Quick und Koller 290



- Diabetes mellitus Insulin Differentialdiagnose zwischen Insulinreaktion und Coma diabeticum 796
- Herstellung Chemie Präparate und Applikation 764
  - Hypoglykämie 792
  - Vergleichende Wirkung von Ulinsulin und Depotpräparaten 763
  - Insulinbehandlung beim Coma diabeticum 768
  - Erfolge 783
  - ihre Gefahren und deren Bekämpfung 783
  - Hormontherapie 820
  - Insulinodeme als Nebenwirkungen 791
  - Indikationen u. Durchführung 767
  - schwerer Fälle (abgesehen vom Coma) 774
  - Insulinersatzbehandlung 815
  - Behandlung mit Guanidinpräparaten 815
  - mit Sulfanylderivaten 817
  - Indikationen 818
  - Invenol 817
  - Insulinlipodystrophie 769
  - Insulinresistenz 800 804
  - Prognose 808
  - Insulinsucht und Insulinelbstmord 809
  - Knochenerkrankungen 726
  - Kohlenhydratkuren bei andere 750
  - als Dauerkost (Anhydrozucker Sinon Oxanthin) 758
  - die sogenannte freie oder liberale (John) Kost bei Erwachsenen 753
  - das Regime von Porges und Adlersberg 753
  - die Verwendung anderer Zuckerarten als Glucose (Fructose Galaktose Pentose) 57
  - Kombinationen mit organischen Nervenleiden 710
  - Krankheiten der Atmungsorgane 672
  - Komplikationen mit chirurgischen Erkrankungen einschließlich der malignen Tumoren 717
  - Leber 676
  - Leber und Gallenwegenerkrankungen Bronzediabetes 680
  - Lipämie und Lipodämie 621
  - Lipämie retinalis 713
  - Literatur Nachtrag 103
  - Mineralhaushalt 63
  - Calcium 628
  - Kalium 634
  - Phosphor 639
  - Schwefel 679
  - M. Cushing 68
  - Morgagni Typ 688
  - Myelopathien 709
  - fettreiche Nahrungsregime (Petrén Kur Newburgh u. Marsh Verfahren) 749
  - Nephropathia diabetica 704
  - Störungen im autonomen Nervensystem 709
  - Neuritis und Polyneuritis 707
- Diabetes mellitus Operationsfrage bei besonders feuchter Gangran 700
- Pankreas carcinom 719
  - Pankreasdiabetes 575
  - Erkrankungen (D. Zellen) 681
  - Pankreassteine 683
  - Pankreatitis 682
  - Pankreasulcus 664
  - pathologische Anatomie 633
  - Phäochromocytome 689
  - Piliorhizindiabetes 576
  - Prædiabetes 630
  - Prognose 833
  - Proteinkörpertherapie 822
  - Psychische Veränderungen bei Diabetes 714
  - Psychotherapie 821
  - Refraktionsanomalien 713
  - Retinopathien 712
  - Salzmannerscheinungen 696
  - und Schwangerschaft 730
  - Erkrankungen der Sinnesorgane 710
  - Süßstoffe 760
  - Standarddiät nach Joslin 743
  - Standardkost v. Noorden 743
  - Statistiken größerer Kliniken 833
  - Todesursachen 840
  - Todeszifferanstiege 840
  - transitorische Selbststörungen 713
  - Krankheiten der Verdauungsorgane 673
  - unkomplizierte Verlaufsarten 649
  - Vitamintherapie 821
  - Vorkommen (Mortalität und Morbidität) 589
  - der Wasserhaushalt 67
  - Erkrankungen der Zirkulationsorgane 693
- Durstkuren 193—196
- Blutzucker 193
  - Durchführung 193
  - Dursttodesfälle 193
  - Eiweißumsatz 193
  - Hauptzweck 194
  - Historisches 193
  - Indikationsgebiete 194
  - Isotomie und Isocytie 193
  - Reststickstoff 193
  - Sektionen verdursteter Tiere 194
  - Symptome 193
  - Temperaturanstiege 193
- Eiweiß u. Eiweißumsatz 31—41
- Eiweiß Abnutzung quote 34
  - Eiweiß-Gleichgewicht III
  - Eiweißminimum 34
  - Aminosäuren 37
  - die lebenswichtigen (nach Kuhnan) 40
  - Bedarf u. Zufuhr in den Jahren 1937 u. 1940 (n. Kuhnan) 39
  - Prozentualer Anteil der wichtigsten bei einem biologisch wichtigen Proteinen (nach S. Schmitz) 38
  - Biologischer Wert von Nahrungsproteinen für den Menschen III
  - Endogener Eiweißstoffwechsel 31

- Eiweiß u. Eiweißumsatz Gehalt der Nahrung mittel an exogenen Aminosäuren 33  
 — optimale Eiweißmenge 35  
 — Rohfleckmessung 36  
 — Steigerung der Eiweißzersetzung u. der Eiweißzufuhr 36  
 — Stickstofflebensgewicht 3  
 Ernährung von Kranken (Allgemeine Diätetik) 17 —18  
 Ernährung künstliche 303—309  
 — Duodenalsonde 304  
 — intravenöse Tropfkästerei 307  
 — Magen u. Duodenalfistel 304  
 — Nahrkästerei nach v. Noorden und Salomon 306  
 — percutane Ernährung 308  
 — rectale Ernährung 30  
 — Schlundsondenernährung 303  
 Ernährungsregime 140—175  
 — bei schwerster Arbeit 141  
 — Dät und Diätetik 17, 17  
 — Deutsche Richtlinien des Institutes für Ernährungsforchung 1938 144  
 — Hygienekommission des Völkerbundes hat 1936 für den gesunden erwachsenen Menschen einen Minimalbedarf angegeben 141  
 — Kostmaße Festsetzung 144  
 — Kostmaße Rubner (1906) 143  
 — Kostmaße Völkerbund (1936) 143  
 — Kostmaße von Voit (1881) 144  
 — Minimalbedarf 141  
 — Nahrungsbedarf für ein B. rufsarten 145  
 — Normaler Nahrungsbedarf und Kostmaße 141  
 — Rubners Berechnungen 141  
 — Tageskostsatzvordemerst Weltkrieg 144  
 — Vegetarismus und Rohkost 163  
 — Vergleich zwischen Brutto und Netto zuzufuhr nach Neumann Kohn 145  
 — Verzeh des deutschen Volkes 1933—1937 nach dem Statist. Jahrbuch für das Deutsche Reich 1938 383  
 Fette 43—54  
 — Aufbau 49  
 — Cerebroide 49  
 — Cholesterin 49  
 — Ergosterin 50  
 — zentralnervöse Steuerung des Fettstoffwechsels 51  
 — Lipide 48  
 — Neutralfette 44  
 — Neutralfettminimum 47  
 — Phospholipide 48  
 — Sterine 49  
 — Stickstoffsparsnis durch Fett (nach Rubner) 45  
 — synthetische 50  
 — Verteilung 32  
 Fettstoffwechsel 347—373  
 — Abbau der Fette 354  
 — Ablagerung 350  
 — Anatomie und Physiologie des Fettgewebes 348  
 Fettstoffwechsel  $\beta$  Oxydation von Knoop 34  
 — der normale chemisch 340  
 — Citronensäurecyclus 346  
 — Einfluß der Vitamine 38  
 — Einschmelzung des Fettgewebes 343  
 — Fettsäuren 351  
 — Fettsäuregehalt zentralnervöse Steuerung 51  
 —  $\alpha$  Oxydation 34  
 — Regulation durch das Zentralsystem 363  
 — Transportwege 340  
 — Verdauung 350  
 — Verteilung 34  
 — Wirkung des Inkretsystems 349  
 — Zerlegung der Neutralfette 340  
 Fettsucht 343—40  
 — Adipositas dolorosa 44  
 — Fettkrankheiten 434  
 — Behandlung chirurgische 483  
 — — mit hormonalen Präparaten 450  
 — — Bewegungstherapie der 446  
 — — medikamentöse Benzadrin (Amphetamin) 451  
 — Bilanzproblem 39  
 — cerebrale 43  
 — cerebrale Polylobulie 41  
 — chemische Wärmeregulation 394  
 — diätetische Therapie 439  
 — Dystrophia adiposogenitalis 414  
 — Einfluß der Affekte 394  
 — Einfluß der Muskelarbeit 394  
 — Einfluß des Schlafes 394  
 — Einteilung 40  
 — endogene 412  
 — Entfettungsregime 440  
 — — Kostgerichte von E. Grafe 44  
 — — Kostgerichte von v. Noorden und Salomon 441  
 — — Kostgerichte von Umber 440  
 — epural 42  
 — Formeln für Normalgewicht 34  
 — genital 40  
 — Geambulanzbetrachtung 386  
 — Gewichte tabelle 44  
 — Grundumsatz von Fettsüchtigen 39  
 — Hypophysäre 417  
 — Intermediärstoffwechsel und Pathophysiologie des Fettgewebes 39  
 — im frühen Kindesalter 44  
 — klinische Symptomatologie 409  
 — Leistungsfähigkeit der internen Therapie 43  
 — Lipoplastische Dystrophie 44  
 — Lipomatose 409  
 — Lokalisation problem 401  
 — Luruskonsumption 391  
 — — bei Kindern 394  
 — junger Mädchen im Arbeitsdienst Mädchen f. t. sucht 4  
 — Makrosomia adiposogenitalis 429  
 — medikamentöse Behandlung 40  
 — — anderweitig 44  
 — — D. nitrokorper 446

## Fettsucht Organsysteme 499

- osteoporotische 417
- Prognose 430
- Prophylaxe und allgemeine Gesichtspunkte 436
- die Protein- und Körpertherapie 458
- Psychotherapie der 459
- Regulationsproblem 386 390
- regulierende Bedeutung von Hunger und Sättigungsgefühl 387
- Steigerung der Oxydationen nach Nahrungszufuhr 381
- thyreogene 418
- Thyreoidinbehandlung 403
- Trink- und Badekuren bei 448
- Überernährung oder Mastfettsucht 412
- vegetarische Entfettungskuren 446
- Verhalten des Nervensystems 433
- Vorkommen und Erblichkeit 375
- Wasserhaushalt 402
- Zusammenfassung hinsichtlich Stoffwechsel und Pathogenese 400

## Fieber 310—327

- Bedeutung 315
- Bedeutung der Leber für die chemische Wärmeregulation 313
- Eiweißstoffwechsel im 318
- Ernährung Fiebernder Einfluß der Ernährung auf die Mortalität von Typhuskranken (nach Coleman) 322
- — ausreichende Flüssigkeitszufuhr Fieberdiät 323
- — Historisches 300
- — Hypothermie 320
- Fieberstoffe 314
- Fieberstoffwechsel und Fieberdiät 310
- Höhe der Körpertemperatur 320
- Liebermeister'sche Theorie 314
- Mechanismus der Wärmeregulation 311
- rationelle Ernährung Fiebernder 320
- rein nervöses 310
- Störung der zentralnervösen Funktionen 314
- Stoffwechsel bei — und Infektion 317
- — Glukose- und Glykogen 318
- — Nährstoffe im 317
- Wesen und Bedeutung 310

## Genußmittel 164—167

- alkoholische Getränke 160
- Branntwein 166
- Coffein 164
- Gewürze 166
- Kaffee 164
- Kakao 160
- Tee 164
- Theobromin 160
- Vitaminverluste 167

## Gesamtstoffwechsel 7—29 309—341

- Anomalien bei akuten Blat- und Drüsenkrankheiten 335
- — bei hepatobilen Erkrankungen 340
- seine Berechnung 8—12
- Calorienaufwand für verschiedene Körperliche Arbeit (nach Atzler) 26
- Einfluß der Muskelaktivität 20

## Gesamtstoffwechsel Einfluß der Nahrungszufuhr —

- Eiweißstoffwechsel bei malignen Tumoren 341
- Eiweißumsatz bei Kreislaufkrankheiten 338
- — bei hepatobilen Erkrankungen 340
- Fettbildung aus Zucker 11
- bei intensiven Gemütsbewegungen 343
- klimatische Einflüsse 21
- bei Kreislaufkrankheiten 307
- — Hypotonien 338
- bei chronischer Leukämie 336
- Gesamtstoffwechsel bei malignen Tumoren 341
- bei nicht infektiösen Leukämien und Kreislaufkrankheiten 337
- bei manisch depressiven Irresein 344
- bei Nierenkrankheiten 339
- — Uramie 339
- physiologische Beeinflussungen 20
- bei progressiver Paralyse 344
- bei psychischen Vorgängen Gehirnstoffwechsel 341
- — Hypnoversuche 343
- — Idioten 344
- bei Psychosen 344
- Ruheumsatz der Organe 12
- spezifisch dynamische Wirkung (Rubner) 23

## — Ursache 23

- Standardzahlen von Pubner 10
- Temperaturregulation durch ein Zentralorgan im Zwischenhirn 2
- Umsatz der tätigen Organe 12
- Wärmeregulation physikalische und chemische 21

## Gicht 881—942

- akuter Anfall 883
- — sog. atypische 900
- Bäder und Brunnenbehandlung 936
- Behandlung der chronischen 918
- Bewegungstherapie der 937
- Beziehung zu anderen Krankheiten 903
- chirurgische Maßnahmen 938
- chronische (irreguläre) Gicht im Sinne von Garrod und Minkowski 890
- chronische Veränderungen an Gelenken, Knochen Knorpeln und ihrer Nachbarschaft 891
- Diät für purinfreie Tage 930
- Differentialdiagnose 904
- extraartikuläre sog. viscerale 894
- klinische Erscheinungen 887
- medikamentöse Therapie 933
- pathologische Anatomie und Histologie 906
- Prognose 913
- Purin- und Harnsäuregehalt der Nahrungsmittel nach Hench 88
- Radiumtherapie 930
- Stoffwechselpathologie und Pathogenese 910
- Therapie des akuten Anfalls 944
- Vorkommen und Ätiologie 883



- Körpergewicht Konstanz des 369  
 Kohlenhydrathaushalt Herabsetzung der  
 Eiweißverbrennungen 43  
 Kohlenhydratstoffwechsel ohne Diabetes  
 Spontanhypoglykämie und Speicher-  
 krankheit 533—587  
 — Acidose 503  
 — Alkalurescenz 504  
 — die aktive Essigsäure 549  
 — Ausscheidung harnfremder Kohlenhydrate  
 im Urin Fructosurie (Lävulosurie) 534  
 — — Galaktosurie 584  
 — — Heptosurie 587  
 — — Inerosurie 595  
 — — Lactosurie 583  
 — — Pentosurie 580  
 — Beziehungen zum Eiweißstoffwechsel 509  
 — Beziehung zum Fett und Eiweißstoff-  
 wechsel 548  
 — die Biosynthese der Kohlenhydrate 547  
 — der Blutzucker und seine Regulation 539  
 — Chemie der wichtigsten Kohlenhydrate  
 Monosaccharide 536  
 — — Oligosaccharide 537  
 — — Polysaccharide 538  
 — — die Galaktose 546  
 — — die Glucose 541  
 — hormonale Regulation Adrenalin 660  
 — — Desoxyeorticosteron 582  
 — — das Glucagon 508  
 — — die Glucose 556  
 — — Hypophysenvorderlappenhormone  
 560  
 — — das Insulin 558  
 — — Keimdrüsenhormone 563  
 — — die Schilddrüsenhormone 563  
 — — intermediärer 541  
 — — Citronensäurecyclus 544  
 — Kohlenhydratgehalt der wichtigsten  
 kohlenhydrathaltigen Nahrungsmittel  
 739  
 — der Stoffwechsel der Mannohe 546  
 — nichtdiabetische Glykosen und Hyper-  
 glykämien beim Menschen 580  
 — und Mineralhaushalt 506  
 — Verdauung der Kohlenhydrate 539  
 — und Vitamine 564  
 — und Wasserhaushalt 560  
 — zentralnervöse Regulation 583  
 — Zuckerbildung aus Fett 500  
 Lipodosen (Lipodosen) 494—534  
 — die Abt. Letterer Siowische Krankheit 508  
 — die Amaurotische Idiotie (Tay Sachsche  
 Erkrankung) 510  
 — Cerebroidlipodose (Gauchersche Krank-  
 heit) Gauherzellen im Knochenmark  
 504  
 — — klinisches Bild 517  
 — — das Knochenystem 517  
 — Chemie und Stoffwechsel der Lipide 495  
 — das Cholesterin 498  
 — die Cholesterinosen (Xanthomatosen) 503  
 — Einteilung  
 — Hand Schüller Christiansche Krankheit  
 Diagnose 506  
 Lipodosen Hand Schüller Christiansche  
 Krankheit Genese 503 507  
 — — Hautveränderung 500  
 — — Röntgenbefunde 500  
 — — Verlauf 506  
 — — Zusammensetzung des Blutes 507  
 — — Lipocalcinogranulomatose 509  
 — — Lipoidgehalt des Blutes 501  
 — — die Niemann Pickische Krankheit 514  
 — — M. Gaucher 516  
 — — Diagnose 518  
 — — Gesamtstoffwechsel 519  
 — — die Pathogenese der Lipoidgranulo-  
 matose 509  
 — — Pfäunders Hurlerche Krankheit 518  
 — — Regulation des Lipoidstoffwechsels 501  
 — — Phosphatide 498  
 — — Phosphatid-schaumzellen bei Niemann  
 Pickischer Krankheit 523  
 — — Stellung der Psoriasis 513  
 — — Therapie 519  
 — — Xanthomatosen 526 529  
 — — — cerebrale Form generalisierter 508  
 — — — in entzündlichen Geweben und echten  
 Tumoren 500  
 — — — Hypercholesterämie 510  
 — — — sekundäre Formen bei Leber Pan-  
 kreas und Schilddrüsenkrankungen 519  
 Die Magersucht 471—493  
 — — allg. meine Behandlungsart 490  
 — — cerebrale Form 483  
 — — circumscripte Form 486  
 — — endokrine Form 481  
 — — konstitutionelle Form anklarer Genese 485  
 — — neurale Form 480  
 — — Lipatrophia circumscripta (Dermato-  
 chelasia) 483  
 — — Lipodystrophia progressiva 486  
 — — Prognose 489  
 — — spezielle (ätiologische) Therapie 480  
 Mehlnährschäden avitaminotische Erschei-  
 nungen 23  
 — — Chlormangel 23  
 — — Fibrinogenmangel 23  
 — — Ursache 235  
 Nährstoffe anorganische 54—69  
 — — Bedarf an 60  
 — — Bedeutung für den Organismus 63  
 — — langdauernde Bilanzversuche 61  
 — — Blutphosphor 60  
 — — Calcium 59  
 — — Wirkung von Ca und P auf die Knochen-  
 bildung 60  
 — — chronische Kochsalzarmut 63  
 — — Elektrolyte 64  
 — — Gegenschlaltung zwischen K. und Ca 69  
 — — Gesamtstoffgewicht des erwachsenen  
 Menschen 67  
 — — H. Ionenkonzentration 60  
 — — Isotonie Schades 67  
 — — Kalium 60  
 — — Kalikbedarf 63  
 — — Wirkung des Kochsalzentzugs 63  
 — — Kochsalzstoffwechsel 67  
 — — Magnesium 61

- Nährstoffe Mineralsalzzusammensetzung des menschlichen Körpers 74
- Natrium 57
  - osmotischer Druck 56
  - Phosphor 60
  - Phosphorsaure 60
  - Schwefel 63
  - Schwefelstoffwechsel 63
  - Stoffwechsel des Magnesiums 62
  - Zufuhrbedarf 63
- Nahrungsmittel 156—163
- anorganische Butter 158
  - Buttermilch 158
  - das Ei 157
  - Fische 157
  - Fleisch 157
  - Joghurt und Kefir 158
  - Innereien 157
  - Kase 158
  - Marshalle 159
  - Milch 158
  - Eiweiß biologische Wertigkeitskala 32
  - Eiweißarten 31
  - Eiweißbedarf 31
  - Eiweißminimum 160
  - Eiweißproblem 31
  - Eiweißstoffwechsel, endogener 31
  - Sonderaufgaben des Eiweißes und der Eiweißumsatz 31
  - Hauptnahrungsmittel ihre Zusammensetzung, Zubereitung, Verdaulichkeit und Biotinbarkeit 154
  - Mineralbedarf des menschlichen Organismus 153
  - normaler Nahrungsbedarf und Kostmaße Ernährungsreime 140—146
  - Nahrungsmitteltabelle des allwertigen Kontrastes 153
  - Nahrungsmitteltabelle von H. Gietzel 147—155
  - pflanzliche Apfelmilch 163
  - Ausnutzung 160
  - Banane 163
  - Bekömmlichkeit 160
  - Zusammensetzung der wichtigsten Brotarten 160
  - Gemüse 16
  - Vergleich der Ausnutzung zwischen rohem und gekochtem 153
  - Getreidearten 159
  - Hefe 161
  - Kartoffel 16
  - Mehlprodukte 161
  - Nüsse 164
  - Obst 163
  - Sahne 158
  - Sojabohne 161
  - physikalische Faktoren 155
  - das Sättigungsgefühl 156
  - Gehalt an Vitaminen 153
  - Vitaminbedarf des gesunden Menschen 154
- Nucleoproteide Chem. 569
- Physiologie und Stoffwechsel 89
- Oxalose 107—110
- Therapie 107
  - Phosphatose 94
  - Phosphaturie 104—109
  - Porphyrinopathien 964—988
  - Diagnose und Differentialdiagnose 983
  - die kongenitale cutane photosensibile Porphyrie (Guthrie'sche Krankheit) 970
  - Myosporphyrie 981
  - pathologische anatomische Befunde 984
  - Porphyrin 974
  - akute intermittierende 99
  - Porphyrin Arten 979
  - Chemie und Stoffwechsel der 960
  - Porphyrinumsatz 968
  - die pathologischen Porphyrinurie 971
  - Prognose 980
  - Symptomatologie und Verlauf 971
  - Therapie 980
- Psychische Vorgänge 33—346
- Beeinflussung des Stoffwechsels durch intensive geistige Arbeit 34
  - Epilepsie 343
  - Gehirnstoffwechsel 342
  - Einfluß intensiver Affekte in Hypnose versuchen 343
  - Einfluß intensiver Gemütsbewegungen 343
  - Idioten 344
  - katatonische Stuporen 344
  - manisch-depressives Irresein 344
  - progressive Paralyse 344
  - Psychose 344
  - Schizophrenie 344
- Sedimentbildende Diathesen: Xanthinurie 108
- Harnsteine und Harnsteinbildung allgemein 1030
  - Zusammensetzung der 1030
  - Oxalose 10
  - Oxalsäure, ein Elementar-Nahrungsmittel 11 Prozent des Frischgewichtes (in Kohlenstoff) 101
  - Oxalurie 1017
  - Phosphaturie 104
  - Uraturie und Uricurie 10
- Spontanhypokalcämien durch Unterernährung 841
- Diagnose und Differentialdiagnose 841
  - endogene bei Leber-Magen-Darm- und Lankreislkrankungen 845
  - durch innersekretorische Störungen 846
  - Hyperinsulinismus (Insulinom) 849
  - und Insulinom 841
  - Insulinom pathologische Anatomie 850
  - bei Nervenerkrankungen 847
  - physiologische 844
  - Therapie 83
- Spurenelemente 64—66
- das Blutjod 66
  - Eisen 64
  - der tägliche normale Eisenbedarf 64
  - Eisenstoffwechsel intermediärer 64
  - Eisenstoffwechsel Warburg's 64



- Spurenelemente Jod 66  
 — Jod Bedarf 66  
 — Kupfer 66  
 — die Mengen an wichtigsten Spurenelementen in Pflanze und Tier 67  
 — Zink 66  
 Tyrosinose 9,3  
 Überernährung 236—248  
 — Eiweißmast 240  
 — Erfolg einer Überernährungskur 239  
 — Indikationen 238  
 — Masteiweiß 240  
 — Mastkurenschemata 242  
 — Einfluß der gleichen Nahrungszufuhr in verschiedenen Stadien der 241  
 — Schema für eine Mastkur (Würzburger Klinik) 243  
 — Theorie 24  
 — Überernährungskuren mit Insulin 244  
 Unterernährung (trockene Dystrophie) 197 bis 248  
 — Afermentie 237  
 — Behandlung der Schäden 236  
 — Ammoniat der Nordmarkwerke Hamburg 238  
 — Schema für eine Mastkur 243  
 — Theorie u Praxis der Überernährung 236  
 — chronische Auswirkungen 210  
 — Brennwert der Kriegskost 189  
 — Grad der Unterernährung in den Jahren 1945—46 200  
 — Wirkung auf bereits vorhandene Krankheiten 218  
 — Durchschnittswerte für Lebensmittelrationen für den erwachsenen Normalverbrauch 201  
 — Wirkung der Muskelarbeit 209  
 — Durchschnittliche Nahrungszufuhr in den Jahren 1913—19 pro Kopf der deutschen Bevölkerung oder größerer Gruppen von ihnen 199  
 — die rationierte Kost im 1 Winter (1939/40) des zweiten Weltkrieges 199  
 — Spätfolgen 218  
 — Stoffwechsel 203 209  
 — Einfluß der Nahrungsaufnahme auf den Stoffwechsel 209  
 — Versuche von Benedict u Mitarb an 12 gesunden amerikanischen Studenten 203  
 — zwangsweise bei Gesunden 198  
 — Rationierte Kost im Winter 1939/40 199  
 — Cytobion 238  
 — Dauerschädigungen 238  
 — Diuretica 238  
 — Eiweißbestand 240  
 — Menge und Zusammensetzung der Eiweißkörper 213  
 — Eiweißmast 240  
 — Eiweißstoffwechsel 207  
 — prämortaler Eiweißzerfall 206  
 — Elektrokardiographischer Befund 216  
 — Euxenia 203  
 Unterernährung Gallensteinanfalle und akute Cholecystitiden 215  
 — Gastroenteroptose 215  
 — Gewichtsabnahme 211  
 — Grundumsatz 206  
 — Herz und Kreislauforgane 215  
 — Hungersnot im Warschauer Ghetto 1942 210  
 — Hypoglykämien 216  
 — das Inkretsystem 216  
 — Kachexie 202  
 — die klinischen Erscheinungsformen der 212  
 — klinisches Bild der sog trockenen 211  
 — die Knochen 217  
 — Körpertemperatur 213  
 — Kohlenhydratstoffwechsel bei Unterernährten 208  
 — die Leber 216  
 — Lipidstoffwechsel bei 209  
 — Magencarcinom 216  
 — Magnesiummangel 213  
 — Mineralstoffgehalt 213  
 — Mortalität 219  
 — Nahrungsmittelzulagen 236  
 — Ausfallerscheinungen auf nervenpsychischem Gebiete 217  
 — die Nieren 216  
 — Tabelle zur Bestimmung der Normalgewichte von Gartner 211  
 — Obduktionsbefunde 20  
 — Iercorten 238  
 — Schweizer Massenversuche mit Unterernährung 206  
 — Stoffwechsel Anpassung der Verbrennungen 206  
 — Das sogenannte Minnesotaexperiment 206  
 — Selbstversuche von Guntz und Loewy 06  
 — Versuche von Benedict u Mitarb 03  
 — Therapie Medicamentöse 238  
 — Cytobion Percorten 238  
 — Diuretica 38  
 — Milch Hef Sojatrockenpulver 38  
 — Santose 36  
 — Sojamehl 236  
 — Trockenhefe 36  
 — Tuberkulose 214  
 — Ulcera ventriculi 214  
 — Vitaminedeiz 218  
 — Zuckerbelastungskurven 217  
 Uraturie und Uricurie 102  
 Vitamine 80—139  
 — Antagonistische Beziehungen der Vitamine 130  
 — Avitaminosen Hypovitaminosen 81  
 — Biotinpräparate 106  
 — Biotin Vitamin H (Hautfaktor eiweißentgiftendes Vitamin) Bedeutung für den Menschen 102  
 — Minimalbedarf für den Menschen 101  
 — Wirkungsmechanismus 101  
 — Vitamin A (Xerophthalmie) 86  
 — Bedarf des Menschen 88  
 — Beziehungen zum Scharlach 88

- Vitamine Vitamin A Dosierung 83  
 — Hypovitaminose 83  
 — Mangel 88  
 — B Vitamin Abhängigkeit der Beriberi-Erkrankung von der Reismahlung (nach Eykman) 89  
 — (Antineuritische Vitamin—Anserin—Thiamin) Antagonist 91  
 — das Cholin 91  
 — Histologische Untersuchung 92  
 — Mindestbedarf des Menschen 9  
 — Physiologische Bedeutung 90  
 — Strukturformel 90  
 — Verbreitung im Pflanzen- und Tierkörper 90  
 — Vitamin B<sub>1</sub> (Antineuritische Vitamin—Anserin—Thiamin) 89  
 — Ausfallserscheinungen 91  
 — Beziehungen zur Nebennierenrinde 91  
 — Vitamin B<sub>2</sub> Ausfallserscheinungen bei Lactoflavinmangel 94  
 — Lactoflavin (Riboflavin) Formel 93  
 — Täglicher Minimalbedarf des Menschen 95  
 — Verbindung zum gelben Atemferment 94  
 — Vorkommen 94  
 — Vitamin B<sub>3</sub> (Adernin Pyridoxin) 97  
 — Avitaminose 98  
 — Bedarf des Menschen 98  
 — Vitamin B<sub>6</sub> 109  
 — Extrinsic Faktor 109  
 — Funktion 109  
 — Intrinsicfactor 109  
 — Summenformel 109  
 — Vitamin C Bedarf beim Menschen 113  
 — Formel 11  
 — Nachweis 11  
 — quantitative Bestimmung 11  
 — Experimenteller Skorbut beim Meerschweinchen 114  
 — Toxische Wirkungen 114  
 — Wirkungsweise 113  
 — Vitamin C (?) H von Euler 2 Vitamin C (C oder Vitamin J) 114  
 — Cholin Bedarf 111  
 — Cholinavitaminose 111  
 — Strukturformel 110  
 — diätetischen therapeutisch verwendeten Mengen 111  
 — Vitamin D (Antirachitische Vitamine) 114  
 — F<sub>2</sub>osterin 115  
 — Strukturformel 115  
 — Vitamin D<sub>2</sub> 115  
 — Vitamin D<sub>3</sub> Bedarf des Menschen 118  
 — Beziehungen zur Nebenschilddrüse 117  
 — Genese der menschlichen Rachitis 118  
 — Hauptquellen der D Vitamine 116  
 — Hypervitaminose 118  
 — Rolle der Knochenbildung 117  
 — das physiologische D Vitamin 116  
 — Allgemeinerkrankungen im Stoffwechsel 116  
 — Definition von H von Euler 81  
 — Vitamin E Biologische Wirkungen 120  
 — Vitamin E Hauptindikationsgebiete 12  
 — Hauptvitaminquellen 120  
 — klinische Ausfallserscheinungen 12  
 — Nachweis 120  
 — Präparate 123  
 — Speicherung 120  
 — Struktur 119  
 — a-Tokopherol 119  
 — Finbuße durch Lagerung und Zubereitung der vitaminhaltenden Lebensmittel 84  
 — die Folsäurereihe im menschlichen Organismus 105  
 — Bedarf an p-Aminobenzoesäure und Folsäure für den Menschen 104  
 — die Bestimmung 104  
 — Citrovorumfaktor auch Folinic acid oder Leukovorin 104  
 — Folsäure 103  
 — Folsäureantagonisten Aminopterin 107  
 — Formel 103  
 — Mangelerscheinungen 103  
 — [p-Aminobenzoesäure Folsäure (Pteroylglutaminsäure) und ihre Conjugate Leukovorin (Citrovorumfaktor)] 102  
 — Therapeutisches Anwendungsgebiet der p-Aminobenzoesäure sowie der Folsäure bzw. des Citrovorumfaktors 104  
 — Vorkommen 104  
 — Gehalt in Nahrungsmitteln 84  
 — Gehalt der Nahrungsmittel an fettlöslichen Vitaminen 86  
 — Beziehungen zu den Hormonen und Fermenten 83  
 — Inosit (Phytin Antialopeptifikator) 107  
 — Lack bei Menschen 108  
 — Formel 103  
 — Mangel 108  
 — Wirkungsmechanismus 108  
 — Vitamin K (antihämorrhagisches Vitamin Koagulationsvitamin) 123  
 — Ausfallserscheinungen 123  
 — Bedarf des Menschen 124  
 — Biologische Bestimmung 124  
 — Blutgerinnungsvorgang nach Wöhlsch 125  
 — Hauptvitaminquellen 124  
 — Konstitutionsformel für K 124  
 — Korrelationen mit Hormonen und Fermenten 131  
 — Vitamin P Bedarf des Menschen 128  
 — Experimentelle P-Avitaminose bei Ratten 128  
 — Physiologie 128  
 — Präparate 129  
 — Vitamin (Quercitrinrutosid) 127  
 — die therapeutischen Dosen 123  
 — Verbreitung 123  
 — Pantothensäure Ausfallserscheinungen 109  
 — Bedarf des Menschen 109  
 — Beziehungen zum endokrinen System 109

- Vitamine Pellagraschutzstoff (Nicotinsäure Niacin) Ausfallerscheinungen 97  
 — — Bedarf für den Menschen 97  
 — — Muttersubstanz des Niacins 96  
 — — Physiologische Bedeutung 96  
 — — Strukturformel 93  
 — — Vorkommen 96  
 — Synergismus der Vitamine 130  
 — Synthese einzelner durch die Darmbakterien 84  
 — Wasserlösliche 85  
 — Zahl 81  
 Voraussagetabellen für Berechnung des normalen Grundumsatzes 1040—1051  
 Wasserhaushalt 69—80  
 — Diurese 72  
 — diuretische Wirkung von Salyrgan und anderen Hg Präparaten 74  
 — Dihydrol ( $H_2O$ )<sub>2</sub> und Trihydrol ( $H_2O$ )<sub>3</sub> 69  
 — Durst 71  
 — Faktoren 78  
 — — Schema nach H. Marx 72  
 — Austausch zwischen Zwischenflüssigkeit u. intracellulärer Flüssigkeit 75  
 — Harnmenge 70  
 — Hauptwasserdepot 76  
 — Wasserhaushalt Hormonale Steuerung 73  
 — Hormonale Wirkung der Leber 74  
 — Isotope Beimengung 69  
 — Kaufmannscher Wasserverbrauch 76  
 — Bedeutung der Nebennierenrinde für Verteilung des Wassers 73  
 — Ödeme 76  
 — Rolle der Ovarien 74  
 — Overtons Theorie 76  
 — Permeabilität der Capillarendothelien 77  
 — Perspiratio insensibilis 70  
 — Polyuriezentrum 72  
 — Schilddrüse 73  
 — — u. Wasserstoffwechsel 3  
 — Schweißbildung 70  
 — Wasseraufnahme 70  
 — Wasserausscheidung 70  
 — Wasseraustausch zwischen Zelle u. umgebender Flüssigkeit 75  
 — Wasserbilanz Aufstellung 71  
 — Wassergehalt 69  
 — unter abnormen Bedingungen 77  
 — und Umsatz der organischen Nährstoffe 78  
 — längeres Vieltrinken 77  
 — Wasserwechsel 69  
 Xanthurie 1028

